

Aus der Klinik für Neurologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Sven Meuth

Der Einfluss des CNS-Penetration-Effectiveness (CPE) Scores auf
motorische und neuropsychologische Testergebnisse -
eine prospektive Untersuchung

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
vorgelegt von
Alina Maria Ruf
2023

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. med. Gabriele Arendt

Zweitgutachter: Prof. Dr. Markus Butz

Widmung

Ich widme diese Arbeit meinem verstorbenen Vater Peter Ruf sowie Wim Janssen und meiner Familie Claudia und Benedikt Ruf. Diese Arbeit ist für Euch.

I. Zusammenfassung

Die HIV-Infektion führt außer zu einer systemischen Immunschwäche, langfristig auch zu einer durch motorische, kognitive und emotionale Defizite gekennzeichneten, virusassoziierten Gehirnerkrankung, die in eine schwere Demenz münden kann (Arendt et al., 2005).

Mit der adäquaten kombinierten antiretroviralen Therapie („*combined antiretroviral therapy*“) konnte ein längeres Überleben HIV-positiver Patienten erreicht werden. Dadurch sind es vor allem die neurokognitiven und motorischen Einschränkungen (ANPD und MNCD, HAD), die langfristig zu einer Minderung der Lebensqualität, Verhaltensauffälligkeiten und einer Einschränkung des alltäglichen Lebens der Patienten beitragen (Antinori et al., 2007). Die antiretrovirale Therapie hat daher heute neben der immunologischen Stabilität auch das Ziel, die neurologischen Defizite HIV-positiver Patienten zu reduzieren.

Scott Letendre entwickelte 2008 den *CNS Penetration Effectiveness Score* = CPE-Score, der in seiner aktuellen Form bei jedem antiretroviralen Medikament Ausdruck seiner Fähigkeit zur Liquorpenetration ist und konnte im Rahmen der CHARTER Studie zeigen, dass Medikamente mit höheren CPE-Score Werten zu einer Reduktion der Liquorviruslast führen.

Mit dem Ziel einer langfristigen Therapieoptimierung wurde in dieser Arbeit der Einfluss einer nach dem CPE-Score liquorgängigen cART, auf motorische und neurokognitive Leistungen HIV-positiver Patienten prospektiv von 2007, dem Beginn der cART-Ära bis 2018 untersucht.

Dabei konnte gezeigt werden, dass es zu einer Verbesserung der motorischen und neurokognitiven Leistung HIV-positiver Patienten unter einer liquorgängigeren Therapie (CPE >7) kommt. Signifikant besonders die Verbesserung der motorischen Leistung.

Bei den psychomotorischen Tests kommt es prospektiv zu einer signifikanten Verbesserung der formal lexikalischen Wortflüssigkeit, dem *grooved-pegboard* Test der dominanten Hand und der Exekutivfunktionen.

Zusammenfassend konnten die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass der CPE-Score von Letendre einen Stellenwert in der Therapieplanung HIV-positiver Patienten hat.

II. Summary

In addition to systemic immune deficiency, HIV causes a virus-associated brain disease characterized by motor, cognitive and emotional deficits, which can end up in severe dementia (Arendt et al. 2005).

With the adequate combined antiretroviral therapy, cART, longer survival of HIV-positive patients could be achieved. Consequently, it is primarily the neurocognitive and motor impairment (ANPD and MNCD, HAD) that contributes that negatively influences quality of life of HIV patients (Antinori et al, 2007). Today antiretroviral therapy aims to reduce neurological deficits of HIV-positive patients, stabilize the immune system.

2008 Scott Letendre developed the CNS Penetration Effectiveness Score = CPE-score, which in its current form represent the capacity of any antiretroviral medication to penetrate into the cerebrospinal fluid. Letendre was able to show in the CHARTER study that drugs with higher CPE-score values reduce CSF viral load.

To optimize long term treatment, the influence of a c-ART with a high CPE-Score value, on motor and neurocognitive performance of HIV-positive patients was examined in this thesis.

Therefore, the influence of the CPE-Score at motor and cognitive performance was analyzed prospective from 2007 to 2018.

In this study we could show that there is an improvement in the motor and neurocognitive performance of HIV-positive patients under antiretroviral combinations with a CPE-Score > 7. Especially the improvement in motor performances was significant. Neurocognitive results lead to a marked improvement in verbal fluency tests, the grooved pegboard test of the dominant hand and executive functions.

In summary, the results of this study showed that Letendre's CPE-score should be taken into account in planning antiretroviral treatment.

III. Alphabetisches Abkürzungsverzeichnis

A

AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
ANDP	asymptomatisches, HIV-assoziiertes neuropsychologisches Defizit
ART	antiretrovirale Therapie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ABC	Abkürzung für das Medikament Abacavir
AZT	Abkürzung für das Medikament Zidovudin
ATV	Abkürzung für das Medikament Atazanavir

C

cART	kombinierte antiretrovirale Therapie
CDC	Center of disease control
CROI	Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections
CPE-Score	CNS Penetration-Effectiveness-Score
CT	contraction time / Kontraktionszeit
CRF	circulating recombinant forms
CHARTER	<i>CNS HIV Antiretroviral Therapy Effectiveness Research</i>

D

DNA	Desoxyribonukleinsäure
-----	------------------------

E

EFV	Abkürzung für das Medikament Efavirenz
-----	--

E

FTC Abkürzung für das Medikament Emtricitabin

H

HAART highly active antiretroviral therapy

HAD HIV assoziierte Demenz

HIV Humanes Immunschwäche Virus

HTLV1 Humanes T-lymphotropes Virus 1

HTLV-2 Humanes T-lymphotropes Virus 2

HIV-1 Humanes Immunschwäche Virus1

HIV-2 Humanes Immunschwäche Virus2

HAST heterosexuelle Transmission

I

ICH Integrasehemmer

IVD intravenös verabreichte Drogen

K

kHz Kilohertz

M

MNCD HIV-assoziiertes, mildes neurokognitives Defizit

MSM Männer, die sexuellen Kontakt zu Männern haben

MRAM most-rapid-movement

MW Mittelwert

MWT-B Mehrfach-Wortwahl Test Form B

N

NRTI	nukleosidischer Reverse Transkriptase Hemmer
NNRTI	nicht nukleosidischerreverseTRanskriptase Hemmer

P

PI	Proteaseinhibitor
----	-------------------

U

UNAIDS	Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; deutsch: Gemeinsames Programm der Vereinten Nationen zu HIV/AIDS)
--------	---

R

RT	Reaktionszeit
----	---------------

S

SIV	Simian- Immundefizienzvirus
SPM	Standard-Progressive-Matrizen Test nach Raven
STWB	Standardabweichung

I

TMT	Trail Making Test
TFV	Abkürzung für das Medikament Tenofovir

Z

ZNS	zentrales Nervensystem
-----	------------------------

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 HIV - eine Einführung.....	1
1.2 Epidemiologie	4
1.3 Aufbau und Replikationszyklus des HI-Virus	7
1.4 Klinischer Verlauf und Pathogenese der HIV-Infektion.....	10
1.5 Blut-Hirn-Schranke und Neurotropismus des HI-Virus	14
1.6 HIV- assoziierte Demenz	17
1.7 Die Entwicklung der antiretroviralen Therapie- über die HAART zur cART	19
1.8 Aktuelle antiretrovirale Therapie.....	21
2. Der Liquorpenetrationsindex (CPE) von Scott Letendre	25
3. Ziele der Arbeit und Arbeitshypothesen	27
4. Material und Methoden	28
4.1 Darstellung der Langzeitstudie.....	28
4.2 Allgemeines methodischen Vorgehen während der Langzeitstudie.....	29
4.3 Untersuchung des neuropsychologischen Status.....	31
4.3.1 Zahlen- Symbol- Test (<i>Digit Symbol Test</i> nach HAWIE)	31
4.3.2 <i>Grooved-Pegboard</i> Test (Lafayette).....	31
4.3.3 Der Farbe- Wort- Interferenz- Test: FWIT (<i>Stroop- Colour-Test</i>).....	32
4.3.4 TMT 1 und TMT 2: (<i>Trail making Test</i>) Zahlen- Verbindungstest:	33
4.3.5 Formallexikalische- (RWT-Test) und Semantisch kategorielle Wortflüssigkeit .	33
4.4 Motorische Untersuchungen	34
4.4.1 Die Kontraktionsanalyse: MRC (<i>most rapid voluntary isometric index finger extension</i>).....	34
4.4.2 MRAM-Messung (<i>Most rapid alternating movements</i>)	34
4.5 Methodisches Vorgehen der prospektiven Analyse.....	35
4.5.1 Methoden der statistischen Analyse	35

4.5.2 Ethikvotum.....	36
5. Ergebnisse.....	37
5.1 Darstellung der Kohorte	37
5.1.1 Deskriptive Statistik	38
5.2 Vergleich der retrospektiven und prospektiven Ergebnisse der motorischen und neurokognitiven Testverfahren.....	40
5.2.1 Motorische Testverfahren	40
5.2.2 Neurokognition	43
5.3 Auswertung pathologischer Testergebnisse der einzelnen Teilleistungen	48
5.3.1 Motorik.....	49
5.3.2 Verbalfunktionen.....	50
5.3.3 Exekutivfunktion	51
5.3.4 Informationsverarbeitung	52
5.4 Übersichtliche Darstellung der <i>p</i> -Werte.....	53
6. Diskussion der Ergebnisse.....	54
7. Zusammenfassung, kritische Reflektion und abschließende Überprüfung der Arbeitshypothesen	58
8. Literaturverzeichnis	59
9. Abbildungsverzeichnis	71
10. Danksagung.....	72

1. Einleitung

1.1 HIV - eine Einführung

Die Entdeckung des „*Human Immunodeficiency Virus (HIV)*“

Das Humane immundefiziente Virus ist ein Virus, das seit mehr als dreißig Jahren existent ist. Betrachtet man den historischen Verlauf der HIV-Infektion, von der Entdeckung bis zu aktuellen Forschungsergebnissen und zur Therapieoptimierung, gibt es verschiedene Meilensteine, die von bedeutendem Interesse sind. Die älteste gesicherte Virussequenz des „human immunodeficiency virus“, kurz - HIV, geht zurück auf eine Blutprobe in Zaire, der heutigen Republik Kongo im Jahre 1959 (Zhu et al., 1998).

Weiterhin gibt es auch Quellen, die auf einen Ursprung des HIV schon vor 1902 verweisen (Hillis, 2000).

Molekularbiologische Untersuchungen zeigten einen Artenwechsel von der ursprünglichen Zoonose SIV - des sogenannten „Simian-Immundefizienz Virus“ durch eine Übertragung vom Schimpansen auf den Menschen bereits zu Anfang des 20. Jahrhunderts (Keele, 2006).

Diese Annahme konnte 2000 durch ein internationales Forscherteam um Beatrice Hahn nachgewiesen und im US- Journal „Science“ veröffentlicht werden (Hahn, 2000).

Sie und ihr Team untersuchten Kotproben freilebender Schimpansen, bei denen sich sowohl Nachweise von SIV-RNA als auch von Antikörpern gegen SIV zeigten.

Dabei zeigten sich Proben fast identisch zu dem beim Menschen bekannten HIV- 1.

Weitere Forschungsergebnisse zeigten , dass neben Schimpansen auch andere Affenarten, wie Rußmangabes (Wertheim and Worobey, 2009) und Gorillas (Plantier et al., 2009) als Reservoir für SIV und somit molekularbiologische Quelle für HIV 1- und 2 dienten. Wie genau die Übertragung des SIV auf den Menschen stattgefunden hat, ist weiterhin Bestandteil der aktuellen Forschung (Ayouba et al., 2013).

Sicher ist bisher nur, dass die Ursprünge von HIV bis zum Anfang des 20. Jahrhunderts reichen und es mehrfach zu einem Artwechsel gekommen sein muss (Ayouba et al., 2013; Yusim et al., 2001) . Diese Annahme wird als sogenannte „Theorie der biologischen Uhr“ bezeichnet.

Klinisch trat das Virus erstmals Anfang der achtziger Jahre des vorigen Jahrhunderts in Erscheinung. 1981 berichteten Gottlieb und seine Arbeitsgruppe über gehäuft auftretende

Infektionen mit der eher seltenen *Pneumocystis jirovecii* (früher *Pneumocystis carinii*) Pneumonie bei einem Kollektiv zuvor gesunder homosexueller Männer in Los Angeles, (Masur et al, 1981; Gottlieb, 1981 und 2006).

Dazu kamen 1982 auch Berichte über ein Auftreten dieser Immunschwäche bei intravenös Drogenabhängigen (Centers for Disease Control CDC, 1982a) und Empfängern von Blutprodukten (Curran et al. 1984 ; Centers for Disease Control (CDC), 1982b).

Auch das Auftreten von Kaposi Sarkomen ging mit der neu beschriebenen Immunschwäche einher (Patow et al., 1984).

Viele Theorien über die Ursache der genannten Häufungen wechselten sich ab, und die intensive Forschung nach der Ursache für diese Immunschwäche begann. Klar war zunächst nur, dass es sich um eine fatale Erkrankung handeln musste, die zu einer Zerstörung des körpereigenen Immunsystems führte.

1982 wurde diese das Immunsystem schwächende Erkrankung daher erstmals im Rahmen einer Konferenz des „Centers for Disease Control and Prevention“ (CDC), als AIDS= „*Acquired immuno deficiency syndrome*“ beschrieben.

Diese Bezeichnung wurde ab 1982 auch in der Fachpresse verwendet (Marx, 1982).

Bei allen Patienten mit dieser neuen Erkrankung stellte man als Ausdruck der Immunschwäche, eine verminderte Anzahl der CD4+ Lymphozyten sowie eine vermehrte Anzahl von CD8+ Lymphozyten fest, was mit einem verminderten CD4+/CD8+ Verhältnis, der CD4+/CD8+ Ratio, einherging (Mildvan,1982).

Der Erreger der neuen Erkrankung führte demnach zu einem Befall der T-Lymphozyten. Bis zu dieser Zeit waren bereits zwei T- lymphotrope Retroviren bekannt: HTLV I und II, deren Entdeckung maßgeblich auf die Arbeiten von Gallo und seiner Arbeitsgruppe aus dem Jahre 1983 zurück ging (Gallo et al., 1983).

Ebenfalls 1983 wurde von verschiedenen Forschergruppen erstmals die Vermutung geäußert, dass ein ähnliches Retrovirus für die „AIDS“ Erkrankung verantwortlich sein müsse. Übereinstimmungen zeigten sich nämlich sowohl im Transmissionsweg über sexuelle Kontakte, perinatal und über Blutprodukte als auch im gleichen Potential, CD4+ - Lymphozyten zu infizieren.

Noch 1983 erfolgte durch Francoise Barré-Sinoussi und Luc Montagnier vom Institut Pasteur in Paris die erste Isolierung und Beschreibung dieses Virus, welches zunächst den Namen Lymph-Adenopathie-Virus (LAV) trug (Barre-Sinoussi et al., 1983).

Im gleichen Jahr veröffentlichten auch Robert Gallo und seine Forschergruppe Ergebnisse von der Isolierung eines neuen Immunschwächevirus aus Patienten mit bekannter T-Zell

Leukämie und äußerten die Vermutung, dieses Virus könne die Ursache für die neu aufgetretene Immunschwäche „AIDS“ sein. Er nannte es in Anlehnung an seine Forschungsergebnisse der lymphotropen Retroviren: HTLV III- „*human T-cell-lymphotropic virus III*“ (Gallo et al., 1983).

Auf den heute noch gebräuchlichen Namen „HIV“ einigte man sich 1986 bei einer Konsensuskonferenz des „*International Committee on Taxonomy of Viruses*“ in Atlanta und fasste so die vorher unterschiedlichen Bezeichnungen für ein und dasselbe Virus zusammen.

1986 konnte erstmals HIV-1 von HIV-2 differenziert werden, als man bei einem Patienten aus West- Afrika ein Virus isolierte, welches sich zu 50 % von dem bisher bekannten HI-Virus unterschied.

Beide Viren ähneln sich hinsichtlich Ihrer Pathogenität, wobei die HIV-2 Infektion seltener ist, langsamer verläuft und hauptsächlich in West Afrika auftritt (Clavel et al., 1987).

HIV-1 und HIV-2 konnten im Verlauf der Zeit in weitere Subtypen unterteilt werden, HIV-1 in die Subtypen M, N, O und P wobei sich der Typ HIV- M in weitere neun Subtypen gliedert und wie die Abkürzung M für „*major*“ schon andeutet, am häufigsten ist.

Des Weiteren führte nur HIV- M bisher zu einer Pandemie und ist verantwortlich für mehr als

90 % der HIV-Infektionen weltweit, was durch die im Vergleich zu den anderen Subtypen eher hohe Infektiosität bedingt ist (Sharp and Hahn, 2011).

Heute sind aufgrund von Ko-Infektionen verschiedener Subtypen auch bis zu 15 weitere rekombinante Formen, sogenannte CRF- „*circulating recombinant forms*“ beschrieben (Hemelaar, 2012).

Neben der Subtypisierung ist gerade im Hinblick auf verschiedene Therapieoptionen auch die Erforschung der Oberflächenproteine und der molekularen Veränderungen des Virus langfristig entscheidend.

1.2 Epidemiologie

Seit der Entdeckung des HI- Virus, hat sich eine weltweite Epidemie entwickelt, die auch heute noch trotz der verfügbaren Behandlungsoptionen ein globales Problem darstellt.

Eine epidemiologische Überwachung ist essenziell für die Beurteilung aktueller Entwicklungen und trägt nachhaltig zu einer effektiven Prävention bei.

Auf internationaler Ebene erfolgt diese epidemiologische Überwachung durch die UNAIDS- (*United Nations Programme on HIV/AIDS*) der WHO.

In regelmäßigen Abständen werden aktuelle Zahlen veröffentlicht. Nach Schätzungen der UNAIDS forderte die Ausbreitung der HIV-Epidemie weltweit bisher fast 36 Millionen Tote. Nach dem aktuellen Report 2021 der UNAIDS lebten 2020 weltweit 37,7 Millionen Menschen mit HIV. 2020 kam es zu Neuinfektionen von insgesamt 1,5 Millionen Menschen weltweit.

680 000 Menschen starben an AIDS-definierenden Erkrankungen. 150 000 der neuinfizierten Patienten im Jahr 2020 weltweit sind Kinder unter 15 Jahre (UNAIDS, *data* 2021; UNAIDS, *Global AIDS update* 2021). Dies zeigt, wie wichtig nachhaltige internationale Präventionsprogramme sowie gemeinsame Zielvereinbarungen sind.

In Deutschland erfolgt die epidemiologische Surveillance durch das Robert-Koch Institut (Robert Koch Institut, *Epiemiologisches Bulletin*, 31/2021). In seinem aktuellen Bericht zur Entwicklung von HIV in Deutschland meldet das Robert-Koch- Institut 2300 neu gemeldete Fälle von HIV für das Jahr 2019 und 2000 Fälle für das Jahr 2020. Es zeigt sich demnach ein leichter Rückgang der Anzahl neuinfizierter Patienten. Ende 2020 leben in Deutschland 91400 Menschen mit einer HIV-Infektion.

Insgesamt wird geschätzt, dass die Zahl der Neuinfektionen bei Männern, die Sex mit Männern haben, zwar rückläufig ist, dafür stieg sie in anderen Hauptbetroffenen Gruppen an. Bei der Betrachtung der Hauptbetroffenen Gruppen, finden sich im Jahr 2020, 1100 Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), die somit anteilig die größte Gruppe neuinfizierter Patienten ausmachen, jedoch einen Rückgang im Vergleich zu den Vorjahren verzeichnen (Rückgang von 300 Neuinfektionen im Vergleich zu 2019).

530 Infektionen der 2020 HIV-positiv gemeldeten Patienten, infizierten sich auf heterosexuellem Weg und bilden damit die zweitgrößte Gruppe der Hauptbetroffenen.

Die dritte Gruppe bei den Neuinfektionen bilden mit 370 Infizierten, Patienten mit intravenösem Drogengebrauch, die damit auf niedrigem Niveau weiter ansteigt.

Bei der Mutter-Kind-Transmission kommt es zu einem Absinken der Neudiagnosen auf weniger als 10 gemeldete Fälle im Jahr 2020.

Positiv zu bemerken ist, dass der Anteil der Patienten, die in Deutschland generell antiretroviral therapiert werden, im Jahr 2020 auf 97% angestiegen ist. Davon werden 96% auch erfolgreich antiretroviral therapiert (d.h.: Viruslast <200/ml Blut).

In der Corona Pandemie kam es bei den bisher gemeldeten Fällen für das Jahr 2020 zu einem Rückgang der Neuinfektionen. Neben dem Rückgang der Anzahl sexueller Kontakte und der allgemein reduzierten Mobilität im Lockdown, wird auch der Rückgang der Testnachfrage und der Testangebotes als Ursache diskutiert.

Eine positive Entwicklung weltweit ist, dass laut UNAIDS durch verschiedene Präventionsprogramme bereits erreicht werden konnte, dass Ende Juni 2021, 28,2 Millionen HIV- infizierte Menschen antiretroviral therapiert werden. Im Jahr 2010 waren es nur ca. 7,8 Millionen Menschen weltweit (UNAIDS, *fact sheet* 2021).

UNAIDS machte die Zielvorgabe, der 90-90-90 Regel bis zum Jahr 2020. Bei 90% aller Infizierten, sollte die Diagnose gestellt sein, 90% der HIV-positiven Menschen sollten Zugang zu antiretroviralen Medikamenten haben und bei 90% der Therapierten sollte das Virus unter der Nachweisgrenze sein (Diagnose in 90% der Fälle, 90% Zugang zu antiretroviralen Medikamenten und 90% erfolgreiche Behandlungen). Diese Vorgabe konnte nicht überall, in Deutschland jedoch 2020 knapp erreicht werden. Der Anteil der diagnostizierten HIV-Infektionen in Deutschland stieg an und liegt 2020 bei etwa 90%.

Betrachtet man diese epidemiologischen Entwicklungen in Deutschland und weltweit, wird deutlich, dass HIV weiterhin eine medizinische Herausforderung bleibt und dass es nachhaltiger Präventionsprojekte und weltweit adäquater Aufklärung bedarf, um die Neuinfektionsrate zu minimieren und dem 90-90-90 Ziel der UNAIDS weltweit noch näher zu kommen (Stand 2020 aller HIV positiver Patienten: 84% wissen von Ihrer Diagnose, 87% erhalten antiretrovirale Therapie, und bei 90% ist das HI-Virus unter der Nachweisgrenze unter antiretroviraler Therapie) (UNAIDS, *Global AIDS Update* 2021).

Daher formulierte die UNAIDS 2021 die 90-90-90 Ziele zu 95-95-95 bis zum Jahr 2025 um und ergänzte diese zusätzlich um das Ziel, dass 95% der Menschen aus den Schlüsselgruppen Zugang zu Methoden der kombinierten Prävention erhalten sollen (UNAIDS, *AIDS targets* 2025).

Die aktuelle Forschung steht weiterhin in der Verantwortung, neue Therapieoptionen sowie Alternativen zur Bekämpfung des HI- Virus zu finden, um bei einer immer älter werdenden Population HIV-infizierter Patienten eine weitere Therapieoptimierung zu erreichen.

1.3 Aufbau und Replikationszyklus des HI-Virus

Aufbau

Das HI-Virus gehört zu der Familie der Retroviren und stammt aus der Gattung der Lentiviren. Die Gruppe der Lentiviren zeichnet sich durch einen eher chronischen Krankheitsverlauf mit einer langen Latenzphase und lebenslang persistierender Virämie aus. Retroviren verfügen über das für sie essenzielle Enzym „Reverse Transkriptase“.

Dies ist eine DNA- abhängige Polymerase, die fähig ist, die viruseigene RNA nach der Infektion der Wirtszelle in provirale DNA umzuschreiben. HIV gehört innerhalb der Familie der Retroviren zu den sogenannten komplexen Retroviren, die sich dadurch auszeichnen, dass sie neben den klassischen retroviralen Strukturproteinen- gag, pol und env zusätzlich die regulatorischen und akzessorischen Proteine, tat, ref, vif, vpr und nef (HIV-1) exprimieren. Das Viruspartikel selbst ist von einer Lipoproteinhülle umgeben und hat eine Größe von 100-120 Nanometern (siehe Abb.1). In der Lipoproteinhülle befinden sich verschiedene sogenannte „*Spikes*“, die aus den für den Replikationsvorgang des Virus wichtigen Glykoproteinen gp120 und gp41, dem Transmembrananteil, bestehen und als env - Glykoproteinkomplex bezeichnet werden.

Auch finden sich in der Virushülle Proteine der ursprünglichen Wirtszelle die beim „*budding*“, dem sogenannten „Ausknospen“ des Virus aus der Wirtszelle, in die des neuen Viruspartikels eingebaut werden. Als Beispiel zu nennen sind hier die Proteine der Klasse HLA I- und II.

An der Innenseite des Viruspartikels findet man verschiedene Matrixproteine wie das p-17 Matrixprotein. Im Inneren des Virions selbst befindet sich das Virus-Kapsid, auch „*core*“ oder „*capsid*“ - Protein p24 genannt, welches das virale Genom in Form zweier RNA-Einzelstränge in Plusstrangorientierung enthält. Eine Protease, p11, die für den Aufbau des neuen Viruspartikels wichtig ist, ist im gesamten Virion zu finden.

Die für den Replikationsvorgang wichtigen Enzyme, Reverse Transkriptase und Integrase p32 befinden sich, neben weiteren wichtigen akzessorischen Proteinen, im Kapsid.

(Das HIV-Buch 2014/ 2015).

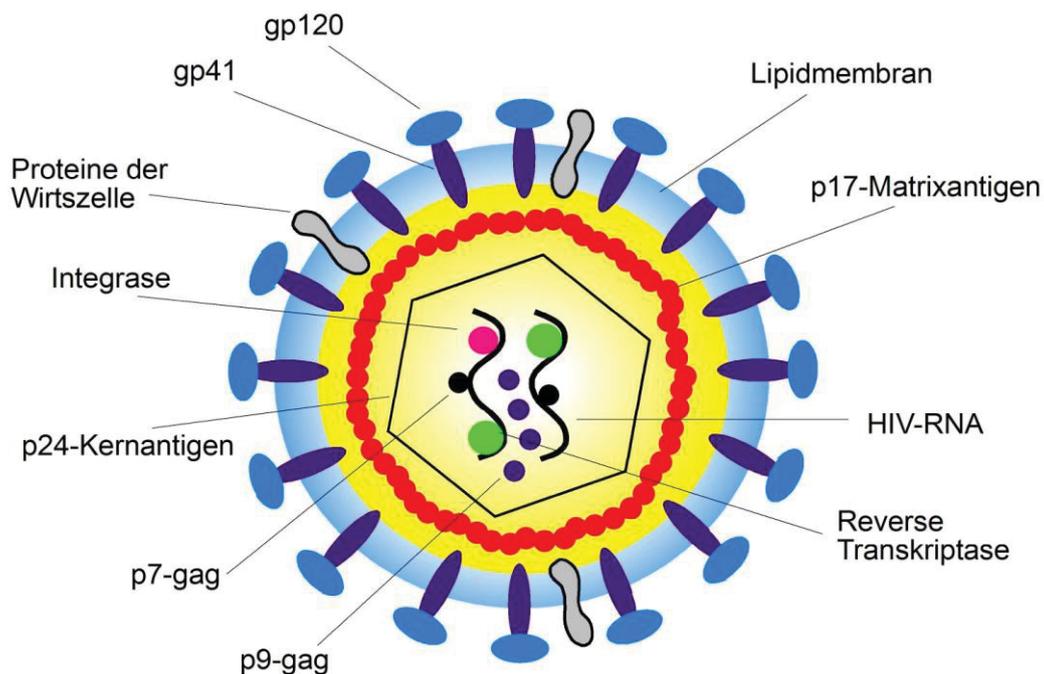


Abb. 1: Aufbau des HI-Virus („Das HIV-Buch“, 2011)

Replikationszyklus

Der oben beschriebene strukturelle Aufbau und die Bestandteile des Virions sind von entscheidender Bedeutung im Hinblick auf den Replikationszyklus des HI-Virus.

So benötigt es neben den essenziellen Enzymen auch Rezeptoren und Ko-Rezeptoren auf der Zielzelle, die es ihm ermöglichen, an die Wirtszelle anzudocken und den Replikationsvorgang zu beginnen. Zielzellen für HIV sind CD4+ -Zellen des Organismus: T-Helferzellen, Monozyten, Makrophagen, dendritische Zellen und Mikrogliazellen des zentralen Nervensystems.

In einer ersten Phase des Andockens kommt es zu einer Wechselwirkung des CD4+ Rezeptors der Wirtszelle mit dem Glykoprotein gp-120 des HI- Virus. Dadurch kommt es zu einer Konformationsänderung im gp41, die dazu führt, dass das Virus in die Wirtszelle eindringen kann.

Neben gp120 konnte man in den vergangenen Jahren auch sogenannte Ko-Rezeptoren in Form von Chemokinrezeptoren identifizieren, die zur Bindung und zu Stabilisierungsprozessen beitragen.

Hierbei seien besonders im Hinblick auf Therapiemöglichkeiten, die Chemokinrezeptoren CXCR4 und CCR5 erwähnt (Herold, Gerd Innere Medizin 2022; Moore et al., 1997).

Nach der Fusion des Virions mit der Membran der Wirtszelle erfolgt das „*uncoating*“, bei dem sich der Kern des Virus in das Zytoplasma der Zielzelle entleert. Danach wird die Virus RNA durch das Enzym „Reverse Transkriptase“ in provirale DNA umgeschrieben (siehe Abb.2).

Die Integrase sorgt nach Transport der neu entstandenen DNA in den Zellkern dafür, dass diese in das Genom der Wirtszelle integriert wird.

Nach der Produktion von Vorläuferproteinen erfolgt eine Art Feinschliff durch die Protease und zellulären Enzyme, bevor es zum Ausknospen der unreifen Virionen - dem sogenannten „*budding*“ kommt. So kann das Virus sich vermehren und die ursprüngliche Zelle als Wirt nutzen und in ihrer eigentlichen Funktion behindern.

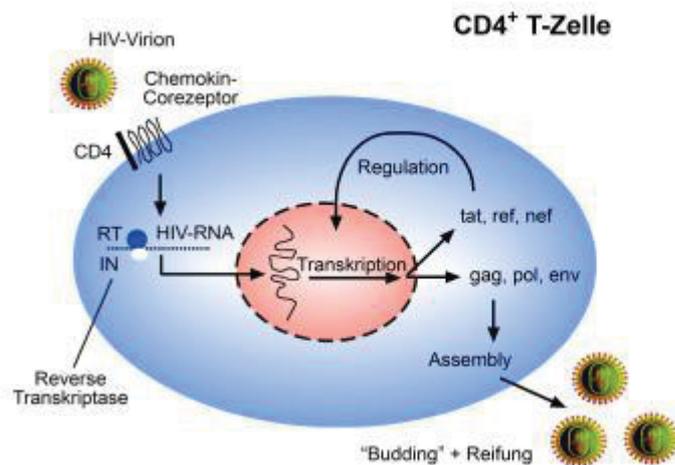


Abb. 2: Ablauf der Replikation von HIV in der CD4⁺ Zelle („Das HIV-Buch“ 2011)

1.4 Klinischer Verlauf und Pathogenese der HIV-Infektion

Das HI- Virus wird durch infektiöse Körperflüssigkeiten wie Sperma, Vaginalsekret und Blut der Infizierten übertragen, wobei jeder Infizierte potenziell lebenslang ansteckungsfähig ist. Initial kommt es nach einer Inkubationszeit von ca. drei bis sechs Wochen zu grippeähnlichen Symptomen mit Arthralgien, Fieber, Hautausschlag, Nachtschweiß und vereinzelt zu einer Lymphadenopathie (Herold, Gerd Innere Medizin 2022). Differentialdiagnostisch sollte daher bei dieser klinischen Symptomatik auch immer an die Möglichkeit einer HIV-Infektion gedacht werden. Diese Phase stellt mit einer durchschnittlichen Dauer von vier Wochen die akute HIV-Infektion dar, die jedoch aufgrund der fehlenden Spezifität der Symptome im klinischen Alltag oft unentdeckt bleibt. Molekularbiologisches Korrelat der klinischen Symptome ist die hohe Virusreplikationsrate in dieser Phase und die damit einhergehende reaktive körpereigene Immunantwort.

Es kommt sowohl zu einer Virusreplikation in aktiven T-Helferzellen (CD4+) als auch in ruhenden Memory-T-Zellen. Die CD4+ -Zellen werden über Jahre langfristig zerstört. Dies geschieht zum einen direkt durch die Virusreplikation und indirekt durch körpereigene Abwehrmechanismen zur Bekämpfung der eigentlichen Virusinfektion. Der Körper ist in der Lage, diese Latenzphase über mehrere Jahre aufrecht zu erhalten.

Es kommt in dieser Zeit selten zu „Symptomen“, jedoch schleichend zu Veränderungen des Blutbilds in Form einer Reduktion der CD4+-Zellzahl. Nicht selten führen Erkrankungen, die mit der allgemeinen Schwächung des Immunsystems einhergehen und noch nicht zu den AIDS-definierenden Erkrankungen gehören, zur Identifikation des HIV-infizierten Patienten (CDC Gruppe B) und zur Diagnose der HIV-Positivität.

Der Körper ist dann immer weniger in der Lage, eine adäquate Immunantwort zu generieren. Bei einer unbehandelten HIV-Infektion kommt es zu einem kontinuierlichen Absinken der CD4+-Zellzahl bis unter 200 Zellen/ μ l und so zu einem nicht mehr funktionsfähigen Immunsystem.

Infolgedessen kommt es dann im Verlauf zur Manifestation sogenannter AIDS-definierender Erkrankungen. Neben „opportunistischen“ Infektionen durch Viren, Bakterien, Parasiten und Pilze, die das Immunsystem nicht mehr abwehren kann, gehören auch die HIV- assoziierte Demenz, das „*Wasting*“-Syndrom und onkologische Erkrankungen, wie das maligne Lymphom und das Kaposi- Sarkom, zu diesen AIDS-definierenden Erkrankungen. Somit spricht man bei Auftreten dieser Erkrankungen von „AIDS“.

1993 wurde durch das Center of Disease Control eine AIDS-Nomenklatur nach klinischen und laborchemischen Parametern in die Gruppen A, B und C vorgenommen und damit die CDC-Klassifikation etabliert.

Auch die CD4+-Zellzahl pro Mikroliter Blut wird in diese Klassifikation einbezogen und hat daneben klinische und therapeutische Relevanz. Man unterteilt die Patienten nach klinischer Symptomatik in die Kategorien A, B oder C. Zusätzlich bestimmt die CD4+-Zellzahl als laborchemischer Parameter eine Gruppeneinteilung in eins, zwei oder drei (1: >oder gleich 500/µl; 2: 200-499/µl; 3, <200/µl).

Für eine Zuordnung zu den einzelnen Stadien gilt die am weitesten fortgeschrittenste Kategorie. Eine Rückstufung nach Erreichen einer bestimmten Kategorie ist jedoch nicht möglich (Herold, Gerd Innere Medizin, 2022).

Da es heute durch eine adäquate antiretrovirale Therapie zu einer Erholung des Immunsystems kommen kann und die CD4+-Zellzahlen im Verlauf wieder ansteigen können, ist die CDC-Klassifikation aufgrund Ihrer Unidirektionalität nur eingeschränkt als zeitgemäß zu betrachten und wurde daher im Verlauf mehrfach überarbeitet, zuletzt 2014. Sie dient in der klassischen Form weiterhin jedoch als Orientierung bei der Erstdiagnose und initialen Klassifizierung auch aus epidemiologischer Sicht (Das HIV-Buch, 2020).

Tabelle 1: CDC-Klassifikation nach 1993

Kategorie Laborkategorie (CD-4 Lymphozyten)	Klinische Kategorie:		
	A	B	C
1: ≤ 500/µl	CDC A1	CDC B1	CDC C1
2: 200-499/µl	CDC A2	CDC B2	CDC C2
3: <200/µl	CDC A3	CDC B3	CDC C3

Kategorie A: (asymptomatisch)

Diese Kategorie kann sich klinisch als akute HIV- Krankheit (= akutes retrovirales Syndrom), als asymptomatische Infektion (Latenzphase) oder als persistierende, generalisierte Lymphadenopathie (= Lymphadenopathie Syndrom: LAS) manifestieren. Ungefähr 30% der HIV-infizierten Patienten entwickeln ein akutes retrovirales Syndrom und ca. 40 % geben anamnestisch ein Lymphadenopathie Syndrom an.

In der Latenzphase repliziert sich das Virus im lymphatischen Gewebe. Sie dauert durchschnittlich zehn Jahre, in denen der Virusträger klinisch gesund ist. HIV- Antikörper sind nach 1-3 Monaten nachzuweisen.

Kategorie B: (symptomatisch, aber nicht A oder C)

Die Kategorie B geht mit dem Auftreten von nicht AIDS-definierenden Erkrankungen einher, die durch den krankheitsbedingten Immundefekt begünstigt werden und nicht der Kategorie C entsprechen. Die Progression der HIV-Erkrankung wird am Abfall der T-Helferzellen und einer steigenden Viruslast gemessen. Folgende Erkrankungen gehören in die Kategorie B:

- Subfebrile Temperaturen (< 38,5 °C) oder chronische Diarrhoen (< 1 Monat)
- Listeriose-Infektionen
- Orale Haarleukoplakie
- Herpes Zoster
- HIV- assoziierte periphere Neuropathie (ca. 40 %)
- Idiopathische, thrombozytopenische Purpura (ITP)
- Bazilläre Angiomatose durch *Bartonella henselae* oder *Bartonella quintana*
- Candidosen (oropharyngeal oder vulvovaginal, > 1 Monat)

Zusätzlich definieren das Hodgkin- Lymphom und das invasive Analkarzinom als nicht AIDS-definierende Malignome die Kategorie B.

Kategorie C (AIDS Indikator Krankheiten)

In die Kategorie C fallen die sogenannten AIDS-Indikatorkrankheiten. Diese lassen sich in mehrere Gruppen unterteilen:

- *Wasting* -Syndrom
- HIV- assoziierte Demenz (HAD)
- AIDS- definierende, opportunistische Infektionen

Das *Wasting*-Syndrom beschreibt einen ungewollten Gewichtsverlust von mehr als 10% des Körpergewichts und chronische Diarrhoen von mehr als dreißig Tagen, Fieber und allgemeine Abgeschlagenheit. Bei der HIV-assozierten Demenz präsentiert sich der Patient mit kognitiven, emotionalen oder motorischen Störungen wie Gang -, Konzentrations-

und Gedächtnisstörungen und/ oder einer Depression (Herold, Gerd Innere Medizin 2022). Die opportunistischen Infektionen sind eine Gruppe sowohl infektiöser als auch neoplastischer Erkrankungen.

Dazu gehören:

- **Infektionen durch Protozoen**
Kryptosporidiose oder Isosporiasis
Zerebrale Toxoplasmose
- **Pilzinfektionen**
Kryptokokkose extrapulmonal
Pneumocystis jirovecii (früher carinii) Pneumonie
Candidose im Respirationstrakt
Histoplasmose
Kokzidioidomykose
- **Bakterielle Infektionen**
Atypische Mykobakteriose
Rezidivierende bakterielle Pneumonien (>2)
Tuberkulose
Salmonellen Sepsis (rezidivierend)
- **Virusinfektionen mit**
Herpes- simplex (v.a. HSV-2)
Cytomegalievirus (CMV)
Varizella Zoster
JC-Virus
- **AIDS -definierende Malignome**
(in 20% der Fälle als Erstdiagnose der HIV-Infektion)
Kaposi-Sarkom durch HHV-8 und Ko-Faktoren (vier Formen bekannt)
Non-Hodgkin-Lymphom (Burkitt-Lymphom, Immunoblastisches Lymphom)
Invasives Zervixkarzinom

In 80% der Fälle manifestiert sich AIDS- durch das Auftreten opportunistischer Infektionen (Herold, Gerd Innere Medizin 2022). Die Infektiosität des Virus und die Virämie präsentieren sich im Verlauf der Erkrankung typischerweise zweigipflig mit einem Maximum bei der akuten Infektion (Kategorie A) und einem zweiten Peak bei der AIDS-Erkrankung.

1.5 Blut-Hirn-Schranke und Neurotropismus des HI-Virus

Wie oben bereits beschrieben, befällt das HI- Virus alle CD4+-Rezeptor tragenden Zellen. Es ist sowohl lymphozyto- als auch neurotrop.

HIV ist Verursacher verschiedener neurologischer Krankheitsbilder. Neben der HIV-assozierten Polyneuropathie, Myopathie und Myelopathie ist im Hinblick auf die vorliegende Arbeit besonders die HIV- assoziierte Demenz mit ihren Vorstufen von Bedeutung.

Das zentrale Nervensystem (ZNS), wird durch zwei physiologische Barrieren vom Blutkreislauf abgegrenzt, durch die Blut-Hirn- und die Blut-Liquor Schranke.

Es gibt zwei Bewegungsrichtungen:

1. Gehirn- Blut
2. Blut- Gehirn

Daher werden sie auch als „bi-direktionale“ Barrieren bezeichnet. Nur so kann gewährleistet werden, dass das zentrale Nervensystem vor im Blutkreislauf zirkulierenden, toxischen Stoffen, krankheitsverursachenden Erregern und auch körpereigenen Botenstoffen geschützt ist. Durch spezielle Transportsysteme wird gleichzeitig eine adäquate Versorgung des ZNS mit Nährstoffen sowie der Abtransport von Stoffwechselprodukten in Richtung des Blutkreislaufs gewährleistet (Ohtsuki, 2004).

Die eigene Homöostase des ZNS wird so sichergestellt und aufrechterhalten. Wesentlicher Bestandteil der Blut-Hirn-Schranke sind die Endothelzellen, die durch sogenannte „*tight-junctions*“ verbunden sind und sich an der Innenseite der Kapillare befinden.

Für die Entwicklung und die Funktion der Blut-Hirn- Schranke sind zusätzlich die Perizyten und die Fußfortsätze der Astrozyten essenziell.

Alle drei Zellarten bilden zusammen die physiologische Barriere und kontrollieren den Stoffaustausch zwischen ZNS und Blut. Die Endothelzellen besitzen im Unterscheid zu den peripheren Kapillargefäßen keine Fensterung oder Interzellularspalten, so dass man im Falle der Blut-Hirn-Schranke von einem kontinuierlichen Endothel spricht (Hawkins and Davis, 2005). Transportvorgänge erfolgen daher über den Vorgang der Endozytose.

Das virale Hüllprotein des HIV, gp120 ist fähig, an die Endothelzellen des Gehirns zu binden und die adsorptive Endozytose in Gang zu setzen, um so die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden (Banks et al., 2004). Daraus ergibt sich u.a. der Neurotropismus des HI- Virus. Der Prozess der Aufnahme des Virus ins Gehirn erfolgt dynamisch. Die genauen Vorgänge sind auch heute noch nicht eindeutig geklärt, es gibt jedoch verschiedene Hypothesen

bezüglich der Aufnahme ins ZNS (Miller et al., 2012; González-Scarano and Martín-García, 2005).

Das Modell des trojanischen Pferdes geht davon aus, dass es durch infizierte Monozyten, Makrophagen und CD4+ Rezeptor tragende Lymphozyten zu einem Einschleusen des HI-Virus in das ZNS kommt (Nottet et al., 1996).

Eine weitere Hypothese ist die direkte Infektion der die Blut-Hirn-Schranke bildenden Zellen durch zellfreies Virus. Dieses infiziert dann weitere parenchymatöse Zellen und setzt im nächsten Schritt infektiöses Virus in das ZNS frei (Budka, 1991).

Die Annahme eines dynamischen Transports durch die Blut-Hirn-Schranke postuliert das Transzytose-Modell (Bomsel, 1997), das davon ausgeht, dass HI-Virionen durch Endothelzellen oder Astrozyten Fortsätze aufgenommen werden und durch Makropinozytose oder via Endosomen in das ZNS gelangen. Eine letzte Theorie erklärt den Eintritt des HI-Virus durch eine Ruptur der Blut-Hirn-Schranke. Eine nicht-intakte Blut-Hirn-Schranke ist Voraussetzung für die Annahme der bereits beschriebenen anderen Theorien. Diese Verletzung der Blut-Hirn-Schranke wird durch die Einwirkung inflammatorischer Mediatoren, der Zyto- und Chemokine verursacht (Banks et al., 2006).

Schon früh im Krankheitsverlauf überwindet das Virus auf einem der vorgenannten Wege die Blut-Hirn-Schranke (Berger, 2004; Davis et al., 1992). HIV-DNA lässt sich bereits bei asymptomatischen Patienten im Liquor nachweisen (García F. et al., 1999).

Im weiteren Verlauf kommt es zur Infektion von Makrophagen und Mikroglia sowie zur Infektion von Astrozyten (Eugenin et al., 2011).

Die infizierten Zellen setzen in einem weiteren Schritt viele inflammatorische Mediatoren frei, die einerseits die Blut-Hirn-Schranken Funktion (Petito and Cash, 1992; Louboutin and Strayer, 2012; Nottet et al., 1996) stören, andererseits neurotoxische Prozesse initiieren (Gray et al., 1996).

Es kommt zu strukturellen und funktionellen Störungen der Neurone. Eine wichtige Rolle bei diesen Prozessen spielen die Virusproteine tat, gp120, vpr und nef.

Tat und gp120 führen zur Störung der Integrität der Blut-Hirn-Schranke und wirken sowohl neurotoxisch als auch inflammatorisch, (Pu et al., 2003; Price et al., 2005; Wu et al., 2000; Lipton, 1991). Zusätzlich wird oxidativer Stress verursacht.

Die Gesamtheit dieser Vorgänge führt zu inflammatorischen und schließlich auch neurodegenerativen Prozessen, zur Funktionsbeeinträchtigung von Synapsen und Neuronen und zum klinischen Bild der HIV-assoziierten Demenz.

Durch die Barriere-Funktion der Blut-Hirn-Schranke kommt es physiologischerweise zu einer Kompartimentbildung. Das zentrale Nervensystem stellt jedoch auch hinsichtlich der Virusreplikation und viraler Quasispezies ein eigenes Kompartiment dar (Eggers et al.,

2003). Die pathologischen Prozesse im ZNS unterscheiden sich demnach auch von denen der systemischen HIV-Infektion. So kommt es zu einer andersartigen Replikation des HI-Virus durch die vornehmlich betroffenen Makrophagen (Koenig et al., 1986) und die Mikroglia (Takahashi et al., 1996; Vazeux, 1991).

Eine individuelle, unabhängige Immunantwort des ZNS spricht ebenfalls für diese "Kompartimentbildung" (Marshall et al., 1991). Ein weiteres Indiz für die Unterschiede zwischen den beiden Kompartimenten ist die unterschiedliche Plasma- und Liquorviruslast (Ellis et al., 2000). Es konnte gezeigt werden, dass auch in der asymptomatischen Phase der Infektion die Liquor- über der Plasmaviruslast liegen kann, was für autonome Vorgänge im ZNS spricht (Arendt et al., 2007).

„Kompartimentbildung“ ist auch im Hinblick auf therapeutische Ansätze als „pharmakologische Kompartimentbildung“ von Harrington et. al 2005 beschrieben worden. Dies meint eine unterschiedliche Penetrationsfähigkeit der antiretroviralen Substanzen ins ZNS infolge physikalischer und chemischer Unterschiede. Die positive Schutzfunktion der Blut-Hirn-Schranke, setzt bei der Therapie der HIV- assoziierten Demenz folglich die Erreichbarkeit des ZNS durch die antiretroviralen Medikamente voraus (Harrington et al., 2005). Die Funktion der Blut-Hirn-Schranke und die Liquorgängigkeit von Medikamenten sind hinsichtlich der Optimierung der antiretroviralen Therapie in Bezug auf neurokognitive Defizite der Patientin bedeutsam.

1.6 HIV- assoziierte Demenz

Die HIV- assoziierte Gehirnerkrankung, auch als „*HIV-1 associated neurocognitive disorder*“ (HAND) bezeichnet, bildet mit 15-20% einen wesentlichen Anteil an den AIDS-definierenden Erkrankungen (Moore et al., 1997). Sie umfasst kognitive, motorische und emotionale Defizite, die von Verhaltensauffälligkeiten begleitet sein können. Erstmals wurde die HIV -assoziierte Demenz schon kurz nach der Entdeckung des Virus von Snider et al. (1983) beschrieben (Snider et al,1983).

Auch heute noch stellt die HIV- assoziierte Demenz (HAD) eine der häufigsten Komplikationen der HIV-Infektion dar.

Motorisch können neben der Verlangsamung der Feinmotorik auch Tremor und Gangunsicherheit auftreten (Arendt, 2005; Hersh et al; 2001; Nath et al; 1987).

Die HIV- assoziierte Demenz ist eine überwiegend subkortikale Demenz (Arendt et al., 1989). Die kognitiven Defizite umfassen Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen sowie eine herabgesetzte Auffassungsgabe und Reagibilität.

Im Rahmen der emotionalen Defizite klagen die Betroffenen über verminderten Antrieb und Depressivität und neigen zu sozialem Rückzug und Apathie. Das Endstadium ist von einer schweren Demenz, einer spastischen Tetraparese und Harnblasen- und Stuhlinkontinenz sowie Mutismus geprägt.

Zur Diagnosestellung bedarf es sorgfältiger differentialdiagnostischer Schritte einschließlich neuropsychologischer Testverfahren, MRT-Diagnostik und der Analyse des Liquors.

In der MRT-Untersuchung zeigen sich primär Veränderungen im Bereich der Basalganglien, später bilaterale Demyelinisierungen und eine kortikale Atrophie.

Die Liquoranalyse dient schwerpunktmäßig dem Ausschluss anderer neurologischer Erkrankungen und kann im Falle der HIV- assoziierten Demenz eine geringe mononukleäre Pleozytose, positive oligoklonale Banden und einen geringfügig erhöhten Eiweißgehalt zeigen. Die HIV- assoziierte Demenz ist in erster Linie eine klinische und neuropsychologische Diagnose.

Im klinischen Alltag findet sich eine facettenreiche Manifestation (von Giesen et al., 2005). Heutzutage werden mildere Vorstufen (asymptomatisches neuropsychologisches Defizit und mildes neurokognitives Defizit) von der manifesten Form unterschieden (Antinori et al., 2007).

Auch die Vorstufen der HIV- assoziierten Demenz werden durch neuropsychologische Tests diagnostiziert, wobei die Patienten zum Zeitpunkt der Durchführung in einem guten Allgemeinzustand sein müssen und kein Fieber haben dürfen.

Des Weiteren darf die Diagnose nicht gestellt werden, wenn eine behandlungsbedürftige psychiatrische Erkrankung vorliegt, ein Alkohol- oder Drogenabusus besteht oder ein schweres Schädel-Hirn-Trauma weniger als zehn Jahre zurückliegt.

Um eine valide Diagnose zu stellen, müssen mindestens fünf neuropsychologische Tests durchgeführt werden, mindestens zwei von Ihnen müssen pathologisch ausfallen.

Zusätzlich muss diese Problematik durch im gleichen Haushalt lebende oder nahestehende Personen fremdanamnestisch bestätigt werden. Wird die Diagnose einer Vorstufe zur HIV-assoziierten Demenz gestellt, besteht heutzutage eine relative Indikation zur antiretroviralen Therapie.

Unter cART konnte man zwar einen Rückgang der Inzidenz der manifesten HAD feststellen; dieser war aber weniger ausgeprägt als bei anderen AIDS- definierenden Erkrankungen (Dore et al., 2003).

Deutlich zugenommen haben die Vorstufen der HIV-assoziierten Demenz. Diese haben sich hin zu einem Alzheimer-ähnlichen Krankheitsbild gewandelt (Ances and Ellis, 2007; Cysique et al., 2009) .

Schon 2005 konnte die Arbeitsgruppe um Françoise Gray in Autopsie Studien zeigen, dass der Befall des zentralen Nervensystems durch HIV eine häufige Todesursache bei HIV-Infizierten ist (Gray et al., 2003).

Durch die Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) konnte die Inzidenz der HAD gesenkt werden. Jedoch stieg durch die verlängerte Überlebenszeit der HIV-Patienten infolge der verbesserten HAART die Prävalenz an, neuerdings aber auch die Inzidenz (for the CHARTER and HNRC Groups et al., 2011; Dore et al., 2003).

Dies zeigt, neben der zunehmenden klinischen Präsenz, die Wichtigkeit und Notwendigkeit einer optimierten antiretroviralen Therapie in Bezug auf das zentrale Nervensystem infizierter Patienten.

1.7 Die Entwicklung der antiretroviralen Therapie- über die HAART zur cART

Die Entdeckung des HI Virus und seiner klinischen Manifestation ging mit der Suche nach Therapieoptionen einher. Die antiretrovirale Therapie hat eine enorme Entwicklung durchlebt. Um die therapeutischen Möglichkeiten zu optimieren und neue Substanzen entwickeln zu können, waren und sind die Forscher auf genaue Kenntnisse des Replikationszyklus des Virus angewiesen.

Daraus ergeben sich die verschiedensten Wirkmechanismen der antiretroviralen Medikamente. 1987 wurde das Medikament Retrovir®, mit dem Wirkstoff Azidothymidin AZT (Zidovudin) erstmalig als Therapie für HIV zugelassen und zeigte auch in Studien Erfolge (Yarchoan et al., 1986).

Zidovudin (AZT) gehört zu der Gruppe der Nukleosid- Analoga- oder auch Nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren (NRTI), die nach Einbau in die virale DNA zum Abbruch der Replikation führen und so die Vermehrung des Virus stoppen können.

Zidovudin war das erste antiretrovirale Medikament, dass bei HIV-positiven Patienten eingesetzt wurde. Nachdem es in den Jahren 1989-1994 kaum zu Veränderungen und Verbesserungen der Therapiemöglichkeiten kam, konnten 1996 zwei Studien erstmals die Überlegenheit der Kombination zweier Nukleosidanaloga hinsichtlich des Endpunktes „AIDS“ und Mortalität gegenüber der Monotherapie mit Zidovudin zeigen (Lancet, 1996; Nath et al., 1987).

Mit der Synthese einer zweiten Substanzklasse, der Proteaseinhibitoren Ritonavir, Saquinavir und Indinavir in den Jahren 1995-1996, erweiterten sich die therapeutischen Möglichkeiten.

Brodts und seine Arbeitsgruppe konnten in ihrer 1997 veröffentlichten Studie auch klinische Erfolge unter der Therapie mit diesen Medikamenten aufzeigen (Brodts et al., 1997).

Durch die erweiterten Therapieoptionen konnte das Auftreten von AIDS von 1992 bis 1996 um mehr als 50% gesenkt werden (Brodts et al., 1997).

Dies war der Beginn der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART).

Im Februar 1996 wurden auf der CROI, der „*Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*“ erstmalig Ergebnisse einer Kombinationstherapie dreier Medikamente, nämlich die Kombination von zwei NRTI's und einem Proteasehemmer, vorgestellt.

Bill Cameron hatte herausgefunden, dass durch Gabe von Ritonavir® Saft in Kombination mit zwei NRTI's, die Häufigkeit von Tod und AIDS signifikant gesenkt werden konnte (Cameron et al., 1998).

Auf der Welt AIDS Konferenz 1996 in Vancouver, wurde diese Kombinationstherapie erstmals als HAART -„*Highly Active Antiretroviral Therapy*“, bezeichnet und als vielversprechend für die Zukunft deklariert.

Von 1994 bis 1997 kam es zu einem Anstieg der Patienten in Europa und den USA von zwei auf vier Prozent, die mittels HAART therapiert werden konnten.

Zusätzlich konnte die Rate der unbehandelten Patienten von 37% auf 9 % gesenkt werden (Kirk et al., 1998).

Im Juni 1996 wurde dann Nevirapin als erster Vertreter der Nicht-Nukleosidischen-Reverse Transkriptase-Hemmer zugelassen. Im Jahr 2000 wurde im Lancet die EuroSIDA Studie veröffentlicht, die zeigen konnte, dass bei HAART-therapierten Patienten ein positiver Einfluss hinsichtlich des Auftretens AIDS- definierender Krankheiten erzielt werden konnte (Lancet, 2000).

Neben diesen positiven Errungenschaften der Kombinationstherapie wurden auf der CROI 1998 auch Nebenwirkungen aufgezeigt, wie z.B. eine unter HAART auftretende Lipodystrophie. Brinkmann et al. beschrieben ein Jahr später eine mitochondriale Toxizität der Nukleosidanaloga (Brinkman et al., 1999).

Die ursprünglich vertretene Ansicht: *“hit hard and early”* (Ho, 1995) wurde daher im Jahr 2000 zu *“hit hard, but only when it’s necessary”* durch Harrington et al. variiert (Harrington and Carpenter, 2000).

Demnach sollte man eine hochaktive antiretrovirale Therapie erst ab einer CD4+ Zellzahl unter 350 pro Mikroliter Blut beginnen.

2003 konnten die Therapieoptionen um den neu zugelassenen Fusions-Inhibitor Enfuvirtide und 2007 um den Entry Inhibitor Maraviroc sowie den Integrase Inhibitor Raltegravir erweitert werden.

Der Begriff der HAART Therapie wurde demnach im Verlauf durch die treffendere Bezeichnung „cART“- combined antiretroviral therapy- ersetzt.

Die antiretrovirale Kombinationstherapie wird seit den Ergebnissen der START Studie im Jahr 2015 für jeden Patienten bereits bei Diagnosestellung der HIV- Infektion empfohlen (INSIGHT START Study Group et al., 2015).

1.8 Aktuelle antiretrovirale Therapie

Die antiretrovirale Therapie umfasst heute eine Kombination von zwei bis drei Wirkstoffklassen mit dem Ziel eines Abfalls der Virusreplikation unter die Nachweisgrenze gängiger Tests und einer Stabilisierung der CD4+-Zellen.

Die Kombinationstherapie ist entscheidend für die Verhinderung von Resistenzbildungen. Aktuell sind insgesamt fünf verschiedene Wirkstoffklassen bekannt, und man therapiert mit Standardkombinationen. Diese sind als Kombinationspräparate erhältlich, so dass die Patienten weniger Tabletten einnehmen müssen. Im Januar 2020 sind mehr als 30 Medikamente zur antiretroviralen Therapie zugelassen (Das HIV-Buch, 2020).

Die Wirkstoffklassen sind:

- NRTI's: Nukleosidische/nukleotidische- Reverse- Transkriptase- Hemmer
- NNRTI's: Nicht-Nukleosidische- Reverse- Transkriptase- Hemmer
- PI's: Proteasehemmer
- Entry Inhibitoren (Korezeptorantagonisten, Attachment- und Fusionsinhibitoren)
- Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren (INSTI's)

Es hat sich die Kombination zweier NRTI's mit einem NNRTI, einem mit Ritonavir Protease- oder einem Integrasehemmer bewährt. Die Wirkung der Proteaseinhibitoren sollte mit einer geringen Dosierung des Proteasehemmers Ritonavir zusätzlich geboostet werden. Niedrigdosierte Gaben des Proteaseinhibitors Ritonavir blockieren durch Hemmung des Cytochrom P450 Isoenzym 3A4 die Metabolisierung der Proteaseinhibitoren und führen so zu einem Anstieg des Plasmaspiegels (Thomas Karow, Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie 2015).

Beliebte Kombinationen und Empfehlungen sind die folgenden (Gerd Herold, Innere Medizin 2022).

Tabelle 2: cART- Optionen in der Primärtherapie

NRTI	+	Kombinationspartner
Tenofovir-Alafenamid + Emtricitabin		NNRTI: Efavirenz; Nevirapin; Rilpivirin, Etravirin, Doravirin
Tenofovir+Emtricitabin		
Abacavir + Lamivudin		PI: Atazanavir/r; Darunavir/r; Lopinavir; Fosamprenavir/r, Tipranavir/r
Alternative: Tenofovir + Lamivudin		Integraseinhibitor: Raltegravir, Dolutegravir, Elvitegravir (mit geboostetem PI), Bictegravir

Der CCR5 Inhibitor Maraviroc wird für die Primärtherapie nicht empfohlen.

Eine Zweifachkombination kann bei dauerhafter Suppression der Plasma-Viruslast (>6 Monate) angewendet werden. Ziele der antiretroviralen Therapie sind auch heute noch die Suppression der Virusreplikation, die Unterdrückung infektionsbedingter klinischer Symptome und die Verhinderung der Krankheitsprogression (Thomas Karow, Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 2015).

Mit einer adäquaten Therapie entspricht die Lebenserwartung HIV-positiver Patienten heutzutage weitgehende der HIV-negativen Menschen.

Die Empfehlung bezüglich des Therapiebeginns und der Therapieoptionen richten sich nach den Deutsch-Österreichischen Leitlinien, der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

Demnach bestand bis 2015 bei einer CD4 + Zellzahl < 350 pro Mikroliter Blut immer eine Behandlungsindikation.

Dies galt auch bei jeder symptomatischen HIV- Infektion und war dann immer unabhängig vom CD4+ Status und der HIV- RNA im Blut.

Bei einer asymptomatischen HIV-Infektion und einer CD4 Zellzahl < 500/µl wurden unter Berücksichtigung von Zusatzkriterien Einzelfallentscheidungen durchgeführt. Hatte ein Patient CD4+Zellzahlen zwischen 350 Zellen/µl- 500 Zellen/µl und war klinisch symptomatisch in Form von Zusatzkriterien war die Therapie ratsam.

Bei einer HIV- RNA > 100 000 Kopien/ml sollte die engmaschige Kontrolle der CD4 Zellen erfolgen.

Die Zusatzkriterien setzen sich wie folgt zusammen (Neurologie, Elsevier Verlag, 2. Auflage Matthias Sitzer und Helmuth Steinmetz):

- Plasmavirämie mit HIV-RNA > 100 000 Kopien / ml
- Schwangerschaft
- Alter > 50 Jahre
- HCV- oder hochreplikative HBV-Koinfektion
- Hohes kardiovaskuläres Risiko (Framingham Risiko >20%/10 J.)
- Absinken der CD4+-Zellzahl
- HIV-assoziierte Nephropathie
- HIV-assoziierte Demenz

Wie oben bereits erwähnt, bietet man heutzutage jedoch jedem HIV-positiven Patienten unabhängig von der initialen Viruslast und der CD4+-Zellzahl eine antiretrovirale Therapie an. Um einerseits der Resistenzentwicklung entgegenzuwirken und andererseits die Viruslast unter die Nachweisgrenze zu bringen, sollten laut Empfehlungen drei antiretrovirale Substanzen kombiniert werden. Die cART ist eine lebenslange Therapie und setzt eine hohe Compliance des Patienten zur optimalen Wirksamkeit voraus. Den wichtigsten Therapie-Verlaufparameter stellt die Viruslast im Blut dar.

Neben der Stabilisierung des Immunsystems steht heute auch die Verhinderung beziehungsweise Milderung der HIV-assoziierten Demenz im Fokus.

So gibt es Substanzen, die gut ins zentrale Nervensystem penetrieren und dort wirken können, und Substanzen mit diesbezüglich geringerem Potential.

In der antiretroviralen Kombinationstherapie sollte mindestens ein liquorgängiges Präparat enthalten sein.

Beispiele hierfür stellen folgende Medikamente dar (Kaufmann et al., 2011):

- Zidovudin (AZT),
- Nevirapin (NVP),
- Lamivudin (3TC),
- Lopinavir (LPV),
- Abacavir (ABC),
- Darunavir (DRV),
- Dolutegravir (DLG).

Es stellt sich die Frage, ob eine Therapie mit gut liquorgängigen antiretroviralen Medikamenten langfristig vor allem auch hinsichtlich milder kognitiver Defizite für den

Patienten eine Verbesserung mit sich bringt und wenn ja, inwieweit eine individuelle Therapieoptimierung erfolgen kann.

Monoklonale Antikörper, Maturationsinhibitoren und neue Nukleosidanaloga sowie Proteasehemmer befinden sich in der klinischen Erprobung.

2. Der Liquorpenetrationsindex (CPE) von Scott Letendre

Ein Maß für die Wirksamkeit von antiretroviralen Substanzen im ZNS stellt, der von Scott Letendre und seiner Arbeitsgruppe entwickelte „*CNS-Penetration-Effectiveness Score*“ - der sogenannte CPE-Score dar.

In der großen CHARTER Studie (CNS HIV Antiretroviral Therapy Effectiveness Research) untersuchte die Arbeitsgruppe um Scott Letendre 467 Patienten hinsichtlich ihrer antiretroviralen Therapie und der Liquorviruslast (Letendre et al., 2008a).

Die Fähigkeit die Blut-Hirn-Schranke zu passieren, ist von verschiedenen pharmakologischen Präparat Eigenschaften abhängig. So wird die ZNS-Gängigkeit durch eine niedrige Lipophilie, eine starke Ladung beziehungsweise Ionisation und eine hohe Affinität zu Effluxpumpen wie dem P-Glykoprotein herabgesetzt. Auch eine hohe Plasmaproteinbindung und ein hohes Molekulargewicht, verschlechtern die Passage durch die Blut-Hirn-Schranke.

Unter Berücksichtigung dieser Eigenschaften erfolgte 2008 die Entwicklung des CNS-Penetration-Effectiveness (CPE) Scores durch Scott Letendre und eine Revision im Jahr 2010 (siehe Tabelle 3).

Die Einzelscores der antiretroviralen Medikamente von 1-4 wurden summiert und mit der HI-Viruslast im Liquor korreliert. Letendre konnte durch seine Untersuchungen zeigen, dass ein hoher CPE-Score mit einer geringeren HI-Liquor-Viruslast einhergeht als ein niedriger Penetrationsscore (HIV and more, 1/2010).

Weiterhin ist diese Korrelation unabhängig von anderen Parametern wie der CD4+ Zellzahl, der Behandlungsdauer und der Art der Kombinationstherapie. Dieses System ist auch heutzutage noch gebräuchlich.

Tabelle 3: Revidierter CNS-Penetrationsindex (CPE) (modifiziert nach Letendre et al. 2010)

	4	3	2	1
NRTIs	Zidovudin	Abacavir Emtricitabin	Lamivudin Stavudin	Didanosin Tenofovir Zalcitabin
NNRTIs	Nevirapin	Delavirdin Efavirenz	Etravirin	
PIs	Indinavir/r	Darunavir/r Fosamprenavir/r Indinavir Lopinavir/r	Atazanvir Atazanavir/r Fosamprenavir	Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Saquinavir/r Tirpranavir/r
Entry Inhibitors	Vicriviroc	Maraviroc		
Integrase Inhibitors		Raltegravir		

3. Ziele der Arbeit und Arbeitshypothesen

Wie bereits dargestellt, zeigt sich heutzutage trotz adäquater antiretroviraler Therapie ein Anstieg der Inzidenz und Prävalenz der HIV- assoziierten Demenz und ihrer milderen Vorstufen.

Es ist daher ein zentrales Ziel der Therapieoptimierung herauszufinden, ob eine Veränderung hinsichtlich der antiretroviralen Therapie langfristig zu einer Verbesserung neurokognitiver Fähigkeiten der Patienten führen kann.

In Anlehnung an die Arbeit der Forschergruppe um Scott Letendre wurde in der vorliegenden Arbeit eine prospektive Analyse des c-ART Penetrationsindex- Effektes auf neuropsychologische und motorische Testergebnisse der Neuro-AIDS-Kohorte durchgeführt. Dazu wurden die prospektiv erhobenen Ergebnisse, retrospektiv analysierten gegenübergestellt, um Veränderungen im Langzeitverlauf beurteilen zu können.

Vor Beginn der Arbeit, wurden Arbeitshypothesen formuliert, die es im Verlauf zu überprüfen galt:

1. Ein hoher CPE-Score korreliert mit besseren neurokognitiven und motorischen Leistungen HIV-positiver Patienten.
2. Der CPE-Score ist eine valide Größe hinsichtlich der Verbesserung motorischer und neurokognitiver Leistungen HIV-positiver Patienten.
3. Der CPE-Score sollte in die Therapieplanung HIV-positiver Patienten zur Optimierung der Langzeittherapie integriert werden.
4. Aus wissenschaftlicher Sicht ist es sinnvoll, weitere Langzeitstudien hinsichtlich des CPE-Scores durchzuführen

4. Material und Methoden

4.1 Darstellung der Langzeitstudie

Hefter et al. entwickelten 1987 eine Testbatterie zur Detektion subklinischer motorischer Defizite von Erkrankungen wie Morbus Parkinson, Morbus Huntington und Morbus Wilson (Hefter et al., 1993).

Aber auch bei HIV-positiven Patienten konnten anhand dieser motorischen Leistungstests frühe Defizite detektiert werden (Arendt et al., 1989). Daher wurde die motorische Testbatterie als Screening-Methode in die Diagnostik HIV-positiver Patienten mit Verdacht auf eine zerebrale Beteiligung eingeführt (Arendt et al., 1990).

Die hohe Sensitivität der Testbatterie nach Hefter und Arendt et al. erklärt sich aus biomechanischer Sicht (Arendt et al., 1994a). Mit dem Zeigefinger muss keine große Masse bewegt werden, so dass der Kraftverlauf das Zusammenspiel antagonistischer Muskelgruppen relativ exakt widerspiegelt. Hinzu kommt die Tatsache, dass diese Muskelgruppen im Gehirn relativ umfassend repräsentiert werden.

Diese Testbatterie bildete die Grundlage einer prospektiven observativen Kohortenstudie, die 11/1987 gestartet wurde.

4.2 Allgemeines methodischen Vorgehen während der Langzeitstudie

Bei Erstvorstellung eines positiven HIV-Patienten erfolgt die Bestimmung des Intelligenzquotienten.

Zur Feststellung der verbalen Intelligenz wird der Mehrfach-Wortwahl Test Form B (MWT-B) und zur Ermittlung der non-verbalen Intelligenz der Standard-Progressive-Matrizen-Test nach Raven (SPM) durchgeführt.

Danach erfolgen Untersuchungen, die der Patient bei jedem Termin in gleicher Abfolge durchläuft.

Sie umfasst drei Abschnitte:

1. Anamnese
2. Elektrophysiologische Untersuchung
3. Neuropsychologische Untersuchung

In der Anamnese werden neben den Patientendaten wichtige systemische Parameter wie die aktuelle CD4+ - Zellzahl / μl , die Viruslast im Blut, die aktuelle Medikation mit möglichen Nebenwirkungen und HIV assoziierte Erkrankungen erfragt.

Danach wird der psychische Zustand anhand der *Hamilton Depression Scale* mit den Items hinsichtlich Depressionen, Schuldgefühle, Suizidgedanken, Arbeitsleben, Libido, Schlafstörungen, Appetit- und Gewichtsverlauf sowie allgemeinkörperlichen Symptomen erfasst.

In der folgenden Tabelle (Tabelle 4) findet sich eine Übersicht über die durchgeführten motorischen und neuropsychologischen Testverfahren, sie bilden die Grundlage der vorliegenden prospektiven Analyse.

Tabelle 4: Motorische und Neurokognitive Testverfahren

Neuropsychologische Testverfahren	Motorische Testverfahren
<i>International HIV Dementia Scale</i>	Tremormessung
Formallexikalische Wortflüssigkeit (S-Wörter)	MRAM
Semantisch- kategorielle Wortflüssigkeit (Vornamen)	Kontraktionsanalyse (RT und CT) Reaktions- und Kontraktionszeit
Zahlen-Symbol-Test (<i>digit-symbol</i>) nach HAWIE (Hamburg-Wechsel-Intelligenztest)	
<i>Grooved pegboard test</i>	
Farbe-Wort-Interferenztest (<i>stroop color test</i>)	
TMT-A und TMT- B	

4.3 Untersuchung des neuropsychologischen Status

4.3.1 Zahlen- Symbol- Test (*Digit Symbol Test* nach HAWIE)

Der *Digit-Symbol-Test* prüft als Teil des Wechsler Intelligenztests die Verarbeitungsgeschwindigkeit und spiegelt Leistungen wie das visuelle Scannen und Schnelligkeit wider.

Den Zahlen eins bis neun sind jeweils Symbole zugeordnet. Die Aufgabe besteht darin, dass der Patient in das vorgedruckte Kästchen unter der Zahl das entsprechende Symbol zeichnen muss. Nach sieben Übungsfeldern hat er 90 Sekunden Zeit und sollte so viele Kästchen wie möglich mit den richtigen Symbolen füllen.

Die Leistung steigt in ihrer Qualität mit der Anzahl der Kästchen und der richtigen Symbolzuordnung. Berücksichtigt wird das Alter des Patienten, da die Leistungsfähigkeit mit dem Alter sinkt. Auch die motorischen Fähigkeiten beziehungsweise die Schnelligkeit des Patienten sind Voraussetzung für die adäquate Bewältigung des Tests.

4.3.2 *Grooved-Pegboard Test* (Lafayette)

Der *Grooved-Pegboard Test* ist ein Geschicklichkeitstest der sowohl die Finger- als auch die Handmotorik fordert. Er misst die Geschwindigkeit und Genauigkeit der Hand- Auge Koordination. Zusätzlich spiegelt dieser Test die feinmotorische Fähigkeit des Patienten und die visuelle und motorische Koordination wider.

Die Testanordnung besteht aus einem Steckbrett mit 25 Löchern und 25 zugehörigen Pins. Bei den Pins findet man eine runde und eine geschärfte Seite. Die Löcher auf dem Steckbrett variieren in der Ausrichtung der Seite, in die der geschärfte Teil des Pins hineingesteckt werden muss.

Aufgabe des Patienten ist es, so schnell wie möglich alle Steckvertiefungen mit den Pins auszufüllen. Die Schwierigkeit besteht darin, die Pins jeweils in richtiger Rotation in die Steckvertiefung einzubringen. Es erfolgen zwei Durchgänge, wobei mit der dominanten Hand gestartet wird. Während des Tests sollte die nicht beteiligte Hand auf dem Bein liegen. Wichtig ist, neben der Händigkeit des Patienten auch mögliche motorische Einschränkungen wie beispielsweise Verletzungen der Hand zu dokumentieren, um den Test später adäquat bewerten zu können.

Neben der gemessenen Zeit bis zur Vervollständigung des Steckbretts werden auch die sogenannten „*drops*“ – die Anzahl der unabsichtlich fallengelassenen Pins- gezählt und vermerkt. Benötigt der Patient mehr als fünf Minuten, zählt der Test als „*discontinued*“.

Um Pathologien zu erkennen, erfolgt die Auswertung durch ein spezielles „*Scoring*“.

Man notiert die Zeit oder den Buchstaben „A“ für einen Test, der nicht innerhalb von fünf Minuten vollendet wurde und als „discontinued“ zu werten ist, zweitens die „drops“ oder ein „D“ für eine nicht standardisierte Durchführung des Tests (z.B. Gebrauch der falschen Hand) und drittens die Anzahl der korrekt platzierten Pins.

Die Scores beider Hände werden nach der Beendigung des Testverfahrens summiert und ausgewertet.

4.3.3 Der Farbe- Wort- Interferenz- Test: FWIT (*Stroop- Colour-Test*)

Der *Stroop- Colour Test* dient der Erfassung der Farb-Wort-Interferenzneigung.

Dies meint, dass er Störungen der Lesegeschwindigkeit oder der Farberkennung durch interferierende Informationen detektiert. Es ist ein objektiver und zuverlässiger mehrdimensionaler Leistungstest, welcher elementare Fähigkeiten der Informationsverarbeitung im optisch-verbale Funktionsbereich widerspiegelt.

Gemessene Funktionsdomäne ist die Exekutivfunktion des Arbeitsgedächtnisses. Es können sogenannte Inhibitionsprozesse erfasst werden, das heißt die Unterdrückung einer automatischen Reaktion kann beurteilt werden. Demnach hat dieser Test einen hohen Stellenwert im Rahmen der Diagnostik von Aufmerksamkeits- und Konzentrationsproblemen und der Fähigkeit des Patienten, Handlungsimpulse zu kontrollieren.

Man geht davon aus, dass die Lesegeschwindigkeit des Patienten durch die Verwendung einer andersfarbigen Schrift (Beispiel: blau) herabgesetzt ist. Analog braucht der Patient auch mehr Zeit, um die Farbe zu erkennen, wenn das Wort nicht mit der Farbe, in der es gedruckt ist, übereinstimmt.

Die Durchführung erfolgt mit Hilfe von neun Testtafeln die jeweils drei gleich ablaufenden Durchgängen zugeordnet sind. Die im Test verwendeten Farben beschränken sich allgemein auf: Rot, Grün, Blau und Gelb. Jeder Durchlauf startet mit einer Tafel, auf der man insgesamt 72 Farbwörter, die in schwarz gedruckt sind, vorlesen soll. Diese sind in drei Spalten zu je 24 Wörtern angeordnet, und der Patient erhält die Anweisung, diese Wörter von oben nach unten so schnell wie möglich laut zu lesen.

Im nächsten Schritt folgen die Tafeln, auf denen in gleicher Weise Farbbalken angeordnet sind, die der Patient so schnell wie möglich mit der entsprechenden Farbe richtig benennen soll.

Sowohl die Bestimmung der reinen Lesegeschwindigkeit der Farbwörter (FWL- Tafeln) als auch die Bestimmung der Geschwindigkeit des Erkennens einer Farbe (Farbbalken; FSB – Tafeln) sind Versuchsbedingungen ohne Interferenzeinfluss.

Im dritten Durchlauf werden diese beiden Leistungen im Interferenzversuch (IFN-Tafeln 3,6,9) miteinander in Beziehung gesetzt. Die Tafeln dieses Teils sind in Anordnung und Anzahl der Worte mit den vorherigen identisch, aber das gedruckte Wort und die Farbe des Wortes verschieden (BLAU) und der Patient hat nun die schwierigere Aufgabe, die Farbe, in der das Wort gedruckt ist, richtig zu benennen. Bei allen Durchgängen werden sowohl die Zeit als auch die Anzahl der falschen Benennungen dokumentiert, für jeden Test-Teil (FWL, FSB und INT) wird der Median der Reaktionszeit gebildet, dokumentiert und ausgewertet (Bäumler, G. 1985).

4.3.4 TMT 1 und TMT 2: (*Trail making Test*) Zahlen- Verbindungstest:

Der *Trail- Making Test* gliedert sich in zwei Testdurchläufe. Im ersten Teil (TMT1) werden die Probanden gebeten, Zahlen von 1-25 in aufsteigender Reihenfolge so schnell wie möglich miteinander zu verbinden. Die Zahlen befinden sich in ungeordneter Reihenfolge auf einem DIN-A4-Blatt verteilt. Gemessen wird die Zeit in Sekunden, bis alle Zahlen miteinander verbunden sind. Bei Fehlern erhöht sich automatisch die Zeit bis zur Beendigung des Testes.

In einem zweiten Test (TMT 2) werden Zahlen mit Buchstaben verknüpft. So beginnt man alphabetisch mit A und verbindet diesen Buchstaben mit der Zahl eins. Als nächstes folgt der nächste Buchstabe des Alphabetes. Dieser soll mit der Zahl zwei verbunden werden und so weiter.

Wichtig ist der Wechsel von Buchstaben und Zahlen, außerdem muss die korrekten Zahlen (bis maximal 13) und Buchstabenfolge eingehalten werden. Erneut wird die Zeit in Sekunden gemessen.

Diese Testmethode dient dazu, nonverbal eine kognitive Intelligenzleistung abzufragen.

4.3.5 Formallexikalische- (RWT-Test) und Semantisch kategorielle Wortflüssigkeit

Bei beiden Testverfahren hat der Patient die Aufgabe, in zwei Minuten so viele Wörter zu benennen wie ihm einfallen. Beim formal-lexikalischen Wortflüssigkeitstest sollen spontan alle Wörter mit dem Anfangsbuchstaben S benannt werden.

Gleiches gilt für den semantisch-kategoriellen Wortflüssigkeitstest mit dem Unterschied, dass jetzt Vornamen benannt werden sollen. Die korrekten Wörter werden notiert und nach einer beziehungsweise nach zwei Minuten zusammengezählt. Repetitionen werden

zusätzlich vermerkt. Bei der Auswertung ergibt sich ein aus der Leistung resultierender Prozentrang.

4.4 Motorische Untersuchungen

Die motorischen Tests umfassen neben der Tremor Messung und der Messung der „*most rapid alternating movements*“ (MRAM) auch die Messung der schnellstmöglichen, isometrischen Zeigefingerextensionen (*most rapid contractions* =MRC).

Bestimmt werden bei den MRCs die Reaktionszeit (RT= *reaction time*) und die Kontraktionszeit (CT = *contraction time*).

4.4.1 Die Kontraktionsanalyse: MRC (*most rapid voluntary isometric index finger extension*)

Bei der Testanordnung wird der Zeigefinger zunächst der rechten und nachfolgend der linken Hand bis zum Fingermittelgelenk in einen Ring variablen Durchmessers eingespannt und fixiert. Dieser Ring ist mit einem bidirektionalen Kraftsensor verbunden.

Der Patient erhält Kopfhörer, über die er in zeitlich verschiedenen Abständen insgesamt 15-mal einen Signalton von jeweils 50 ms Länge angeboten bekommt. Er soll immer dann, wenn er den Ton hört, eine Extensionsbewegung mit dem eingespannten Zeigefinger durchführen und kann dabei die Kraftamplitude variieren. Auf dem Computer entsteht so eine sinusförmige Kontraktionskurve zu jedem der 15 Signaltöne, die jeweils mit einem kHz über eine Sekunde aufgezeichnet wird.

Jede einzelne Kurve wird hinsichtlich der Reaktionszeit, Kontraktionszeit und Amplitude ausgewertet.

Die Reaktionszeit (RT) beschreibt dabei das Zeitintervall zwischen Startsignal und dem Beginn der Kontraktion. Die Zeit zwischen Beginn der Kontraktion und Kontraktionsmaximum ist die sogenannte Kontraktionszeit (CT).

Die Reaktionszeit (RT) und die Kontraktionszeit (CT) werden in Millisekunden angegeben.

4.4.2 MRAM-Messung (*Most rapid alternating movements*)

Dieser Test dient ebenfalls der Beurteilung der Feinmotorik. Dabei wird am Zeigefinger des Patienten ein Leichtgewicht-Accelerometer fixiert. Der Patient setzt den Handballen so entspannt wie möglich auf und streckt dabei Zeigefinger und Daumen wie zu einer Pistole geformt aus. Im Fingergrund- und Mittelgelenk ist der Zeigefinger gestreckt.

Dann wird der Patient gebeten, in einer halben Minute so oft wie möglich eine Flexions- und Extensionsbewegung im Fingergrundgelenk durchzuführen. Die Anzahl der Bewegungen wird aufgezeichnet und ausgewertet.

4.5 Methodisches Vorgehen der prospektiven Analyse

Auf der Grundlage des von Letendre et al. entwickelten CNS- Penetration- Effectiveness-Scores werden die antiretroviralen Kombinationstherapien der HIV-positiven Patienten klassifiziert. Die Einzelindexwerte der Kombinationstherapien, mindestens drei Medikamente, werden addiert, wobei Werte von minimal drei bis maximal zehn resultierten. In dieser Arbeit wählten wir den „cut off“ Wert auf Grundlage der von Letendre durchgeführten Studien, bei einem CPE-Score von sieben und verglichen die erzielten Ergebnisse mit einem CPE-Score von eins bis sieben beziehungsweise größer als sieben. Dazu wurden die CPE-Score-Summen mit den Testergebnissen der neuropsychologischen und motorischen Testverfahren korreliert.

Zusätzlich wurden diese prospektiven Ergebnisse retrospektiv erhobenen Daten gegenübergestellt. Dafür wurden die Patienten ab der Einführung der cART 2007 in eine retrospektive (1996-2007) und eine prospektiv erfasste Gruppe (2007-2018) unterteilt.

4.5.1 Methoden der statistischen Analyse

Die statistische Auswertung der Testergebnisse sowie die Berechnungen erfolgten mit dem Programm SPSS 21 „for MacOs“. Wir suchten die Patienten in der Datenbank gezielt entsprechend unserer Einschlusskriterien aus. Die daraus resultierenden Tabellen wurden mit Microsoft Excel erstellt.

Die deskriptive Statistik ergibt sich aus der Darstellung der relativen Häufigkeiten.

Die Ergebnisse der motorischen und neuropsychologischen Tests wurden ausgewertet und miteinander verglichen.

Die Durchschnittswerte der einzelnen Gruppen wurden mittels einer multivariaten Varianzanalyse durchgeführt (ANOVA Testverfahren). So konnte geprüft werden, ob die Ergebnisse zwischen den Gruppen zufällig oder nicht zufällig differierten.

Für die Darstellung des Zusammenhangs zwischen CPE-Score und der Testergebnisse wurden mit Hilfe des Chi Quadrat Testes, die Mittelwerte der verschiedenen Gruppen miteinander verglichen.

Die Signifikanzprüfung erfolgte mittels der Bestimmung des p -Wertes. Eine statistische Signifikanz liegt bei einem p -Wert kleiner als 0,05 ($p < 0,05$) vor. Bei einem p -Wert kleiner als 0,01 wird von einer hohen statistischen Signifikanz ($p < 0,01$) ausgegangen.

4.5.2 Ethikvotum

Von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität wurde das Aktenzeichen 3666 im Rahmen der ethischen und rechtlichen Beratung zur Verwendung personenbezogener Patientendaten vergeben.

5. Ergebnisse

5.1 Darstellung der Kohorte

Von Januar 1996 bis Dezember 2018 wurden 2859 Patienten untersucht. Alle Patienten der Kohorte nahmen zum Untersuchungszeitpunkt regelmäßig eine kombinierte antiretrovirale Therapie ein.

Einschlusskriterium war eine Einnahmedauer der Medikamente von mindesten sechs Monaten. Die Patienten mussten zusätzlich an mindestens zwei Untersuchungszeitpunkten vorstellig geworden sein.

Die prospektive Analyse bezieht sich auf Patienten, die nach Einführung der cART 2007 eingeschlossen wurden.

5.1.1 Deskriptive Statistik

Unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien ergibt sich die Darstellung in Tabelle 5:

Tabelle 5: Darstellung der Gesamtkohorte (Stab=Standardabweichung, MW=Mittelwert)

	Retrospektiv	Prospektiv
N (Patienten)	1246	2441
männlich	88,20%	78,50%
weiblich	11,80%	21,50%
CDC		
A1	6,70%	12,30%
A2	14,50%	17,30%
A3	3,50%	8,00%
B1	0,70%	2,50%
B2	9,20%	11,80%
B3	13,00%	14,30%
C1	0,50%	0,60%
C2	2,80%	3,40%
C3	49,00%	28,80%
keine Angaben	0,10%	1,00%
Viruslast (MW)		
Viruslast (MW)	40380	31424
Viruslast (Stabw)	124882	143057
Cd4+ Zellen (MW)		
Cd4+ Zellen (MW)	245,08	452,78
Cd4+ Zellen (Stabw)	237,45	262,766
Alter (MW)		
Alter (MW)	37,87	40,68
Alter (Stabw)	9,75	22,49
Dauer HIV in Monaten (MW)		
Dauer HIV in Monaten (MW)	35,57	79,01
Dauer HIV in Monaten (Stabw)	37,45	64,57
Risikoruppen		
Homosexuelle (MSM)	66,10%	60,90%
Heterosexuelle	13,30%	27,60%
Bisexuelle	6,70%	4,30%
Drogenabhängige	10,40%	5,50%
Hämophile	3,50%	1,00%
Andere		0,70%
Region		
Afrika südl. Sahara	4,40%	6,60%
Asien/ Pazifik	0,00%	0,10%
Lateinamerika	1,60%	1,00%
West- und Zentraleuropa	81,40%	82,90%
Nordamerika	0,00%	0,40%
Osteuropa/Zentralafrika	8,20%	3,70%
Karibik	0,00%	0,10%
Mittlerer Osten/Nordafrika	2,20%	2,90%
Keine Angaben	2,20%	2,30%
Einnahmedauer cART in Monaten		
Einnahmedauer cART (MW)	18,27	19,48
Einnahmedauer cART (Stabw)	34,02	30,76

Es konnten 1246 Fälle retrospektiv und 2441 prospektiv analysiert werden.

Betrachtet man zunächst die Geschlechterverteilung, verzeichnet man prospektiv anteilig 10,3% mehr Frauen. Die Geschlechterverteilung der generierten Fälle insgesamt spiegelt die Geschlechterverteilung der HIV-Erkrankten in der Allgemeinbevölkerung wider (78%-88% Männer).

Bei der CDC-Klassifikation fand sich bei den retrospektiven und prospektiven Fällen keine homogene Verteilung. Bei den retrospektiv betrachteten Fällen zeigte sich ein zweigeteiltes Bild. 50% befanden sich im Stadium C1-C3. Die andere Hälfte verteilte sich gleichermaßen auf die Stadien A und B. In der prospektiv analysierten Kohorte verteilten sich die Patienten gleichmäßiger auf die Stadien A, B und C, die meisten Patienten befanden sich jedoch in den Stadien A1-A3.

Bei den retrospektiven Fällen waren die Patienten zwischen 28 und 43 Jahre alt und hatten eine Viruslast von 40380 Viruskopien pro Mikroliter und CD4 Zellzahl von 248/ μ l im Mittel. Prospektiv betrachtet, haben die Patienten eine höhere CD4 Zellzahl und eine niedrigere Viruslast, was in der Einführung der c-ART begründet liegt. Den wichtigsten Unterschied der beiden Analysen ist die Zeit der Dauer der HIV-Erkrankung in Monaten.

Bei den prospektiv betrachteten Fällen war diese mindestens doppelt so lang wie bei den retrospektiven Fällen. Daher kann die prospektive Analyse den Langzeitverlauf gut widerspiegeln.

Die Einnahmedauer der antiretroviralen Medikamente in beiden Gruppen betrug 18-19 Monate.

Die Verteilung unter den Risikogruppen zeigte eine homogene Verteilung. So waren die meisten Patienten homosexuell. Drogenabhängige Patienten waren bei den retrospektiven im Vergleich zu den prospektiven Fällen doppelt so häufig vertreten. Heterosexuelle Patienten fanden sich dagegen mit 15% häufiger in der prospektiven Analyse.

Betrachtet man die demographische Verteilung, bildet die größte Gruppe ein Patientenkontinuum aus West- und Zentraleuropa.

Einzelne Patienten aus Afrika und Osteuropa ergänzten die Kohorte.

Andere Herkunftsländer machten zwei Prozent der untersuchten Patienten aus. Diese Verteilung spiegelt auch die aktuelle demographische Verteilung HIV-Erkrankter wider.

5.2 Vergleich der retrospektiven und prospektiven Ergebnisse der motorischen und neurokognitiven Testverfahren

5.2.1 Motorische Testverfahren

Reaktionszeit (RT)

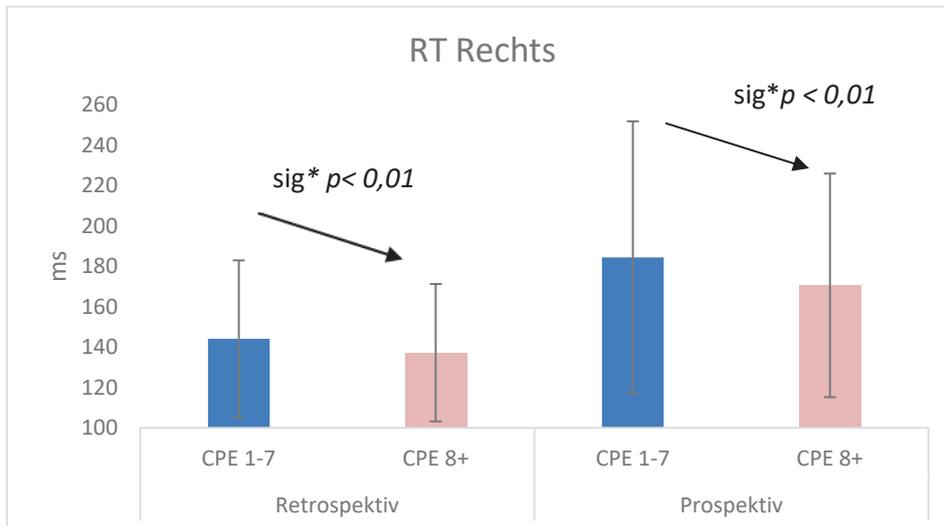


Abb. 5: Reaktionszeit rechts (x- Achse= CPE-Score retrospektiv und prospektiv; y- Achse: Reaktionszeit rechts in Millisekunden mit dazugehöriger Standardabweichung im Diagramm)

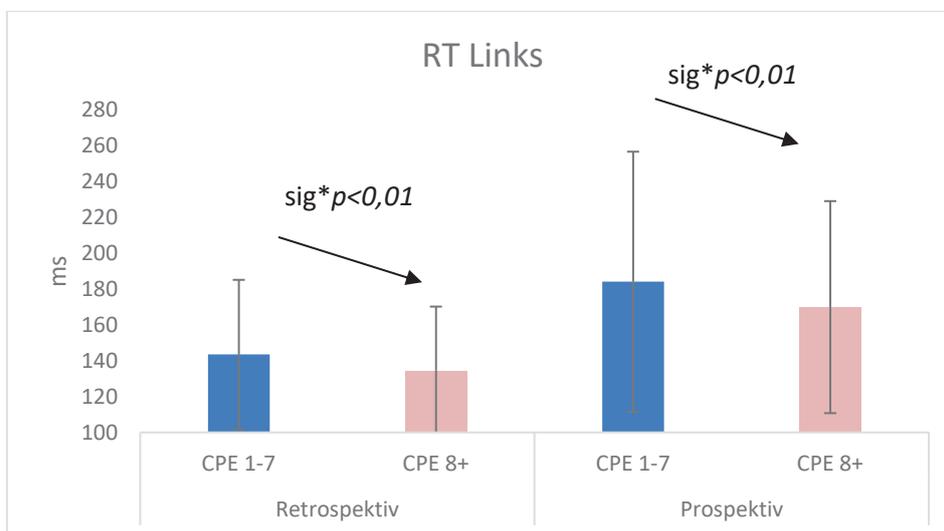


Abb.6: Reaktionszeit links (x- Achse= CPE-Score retrospektiv und prospektiv; y- Achse: Reaktionszeit links in Millisekunden mit dazugehöriger Standardabweichung im Diagramm)

Betrachtet man die retrospektiven Ergebnisse bezüglich der Reaktionszeit, lässt sich feststellen, dass es bei einem CPE-Score größer als sieben zu einer signifikanten Verbesserung kam. Mit einer signifikanten Reduktion der Reaktionszeit zeigte sich bei der prospektiven Analyse eine noch deutlichere Verbesserung bei einer CPE-Score Summe von mindestens 8 ($p < 0,05$) (siehe Abbildung 6 und 7).

Kontraktionszeit (CT)

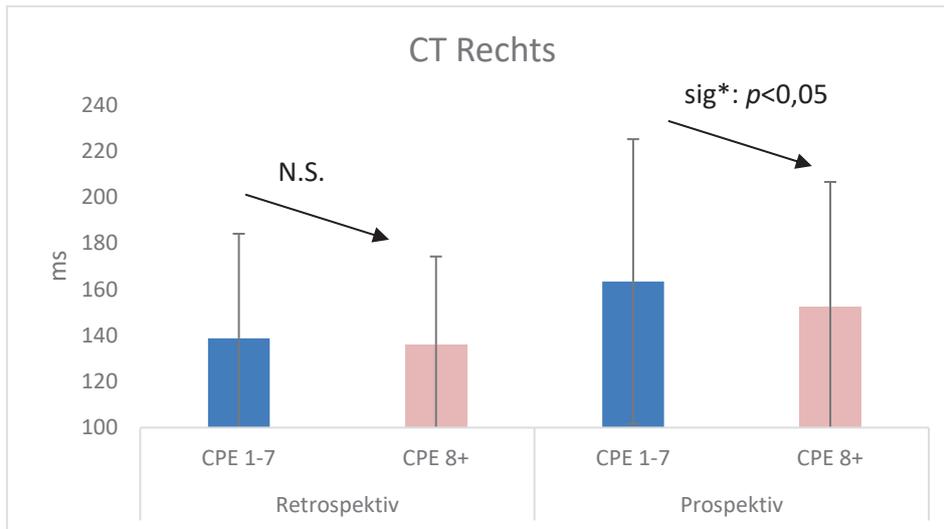


Abb.7: Kontraktionszeit rechts (x- Achse= CPE-Score der cART retrospektiv und prospektiv; y- Achse: Kontraktionszeit rechts in Millisekunden mit dazugehöriger Standardabweichung im Diagramm)

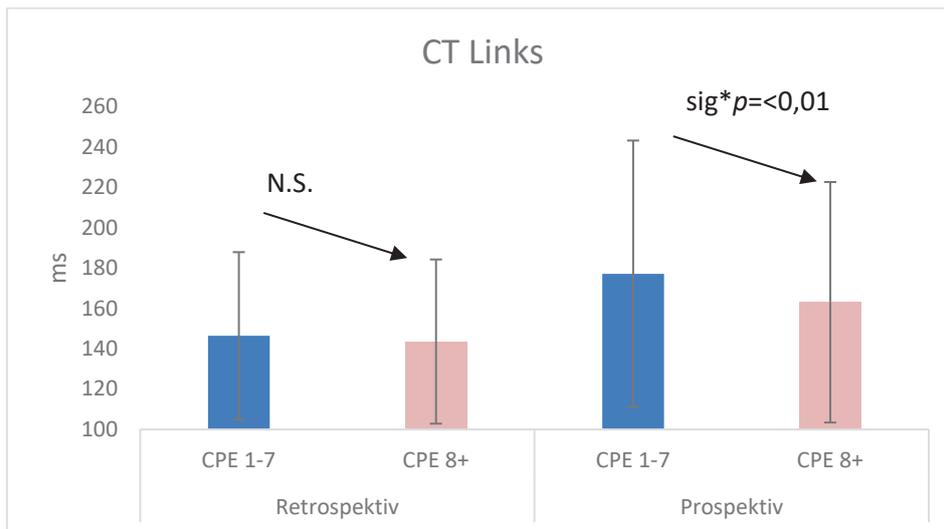


Abb. 8: Kontraktionszeit links (x- Achse= CPE-Score der cART retrospektiv und prospektiv; y- Achse: Kontraktionszeit links in Millisekunden mit dazugehöriger Standardabweichung im Diagramm)

Auch bei der Kontraktionszeit zeigte sich bei der retrospektiven Auswertung links und rechts, eine zeitliche Verkürzung bei einem CPE-Score größer als sieben.

Mit einem p -Wert $> 0,05$ ist dieses Ergebnis jedoch nicht statistisch signifikant.

Dahingegen zeigt die prospektive Analyse der Ergebnisse der rechten und linken Hand bei einem CPE-Score Wert von größer oder gleich 8 eine signifikante Verkürzung der Kontraktionszeit ($p < 0,05$) (siehe Abbildung 7 und 8).

5.2.2 Neurokognition

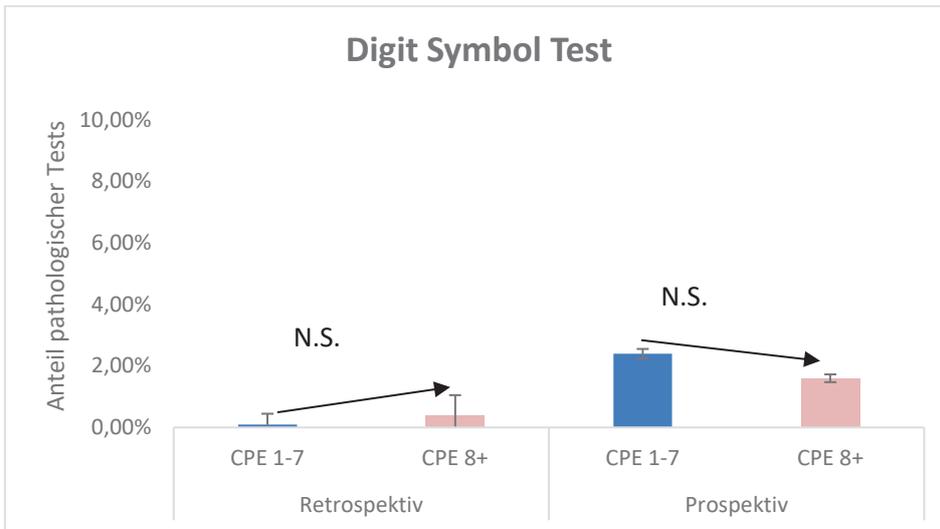


Abb. 9: Digit Symbol Test (x-Achse: Darstellung CPE-Score der cART retrospektiv und prospektiv; y- Achse: Anteil der pathologischen Testverfahren)

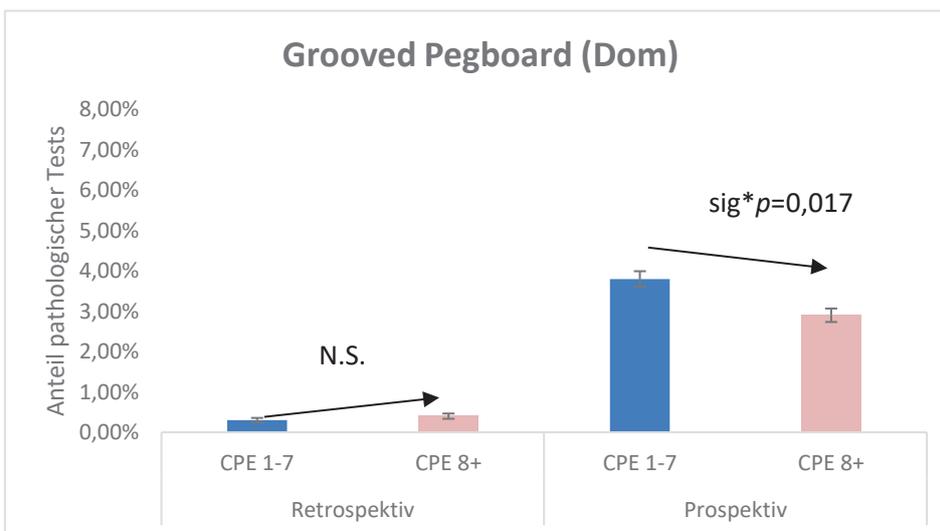


Abb.10: Grooved pegboard Test der dominanten Hand (x- Achse: Darstellung CPE-Score der cART; y- Achse: Anteil der pathologischen Testverfahren; sig. = signifikant ($p=0,017$))

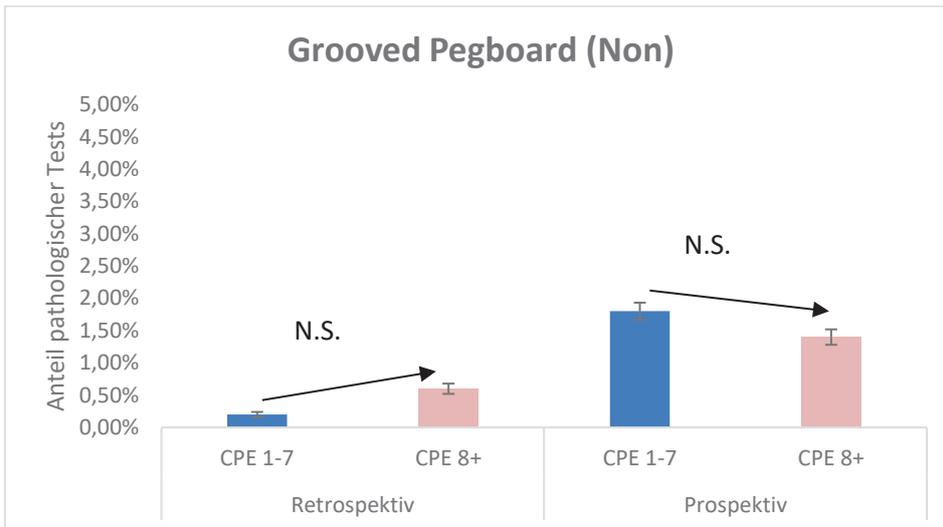


Abb.11: Grooved pegboard Test der nicht dominanten Hand

(x-Achse: Darstellung CPE-Score der cART; y- Achse: prozentualer Anteil der pathologischen Testverfahren)

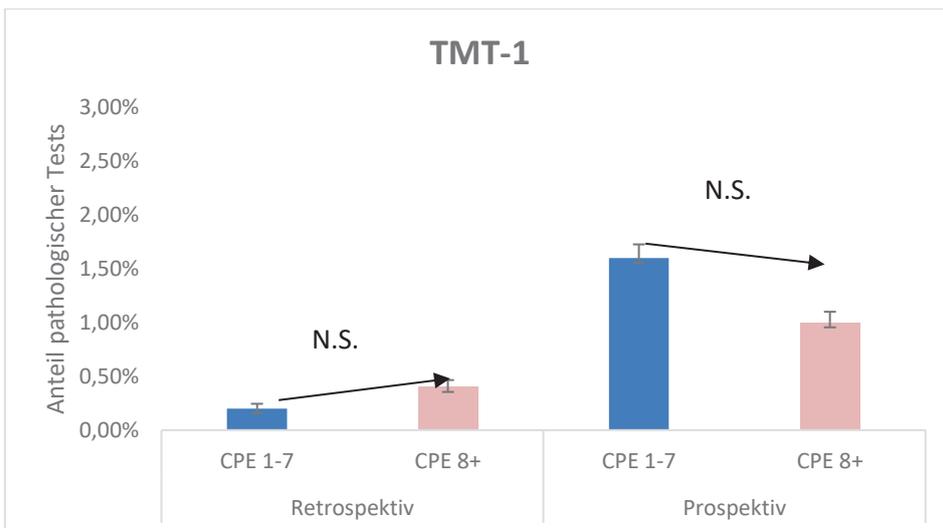


Abb.12: Trail- making- Test 1 (x- Achse: Darstellung CPE-Score der cART;

y- Achse: prozentualer Anteil der pathologischen Testverfahren)

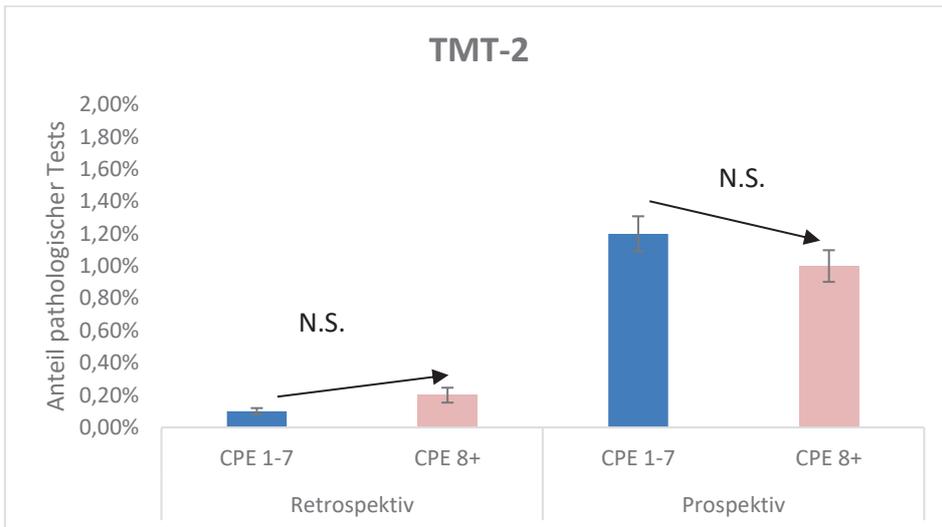


Abb.13: Trail- making-Test 2 (x- Achse: Darstellung CPE-Score der cART; y- Achse: prozentualer Anteil der pathologischen Testverfahren)

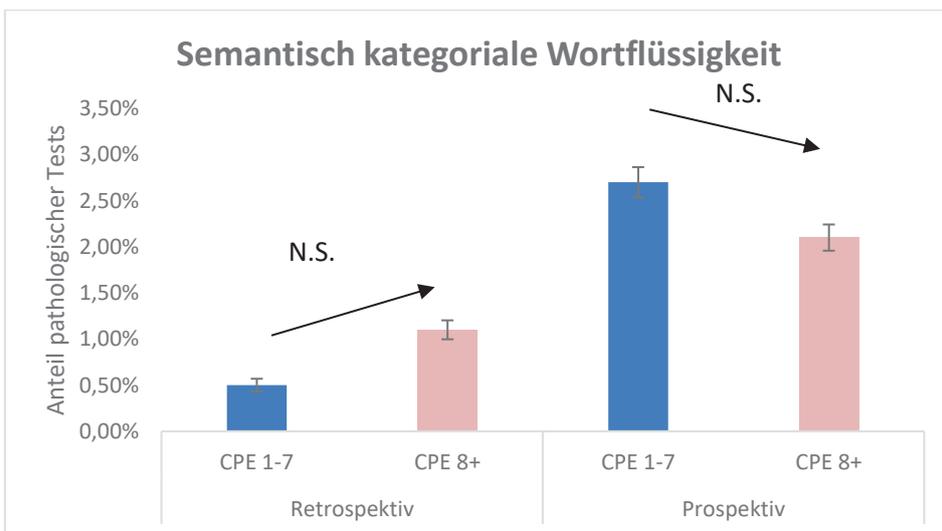


Abb.14: Semantisch. Kategorischer Wortflüssigkeitstest (x- Achse:Darstellung CPE-Score der cART; y- Achse: prozentualer Anteil der pathologischen Testverfahren)

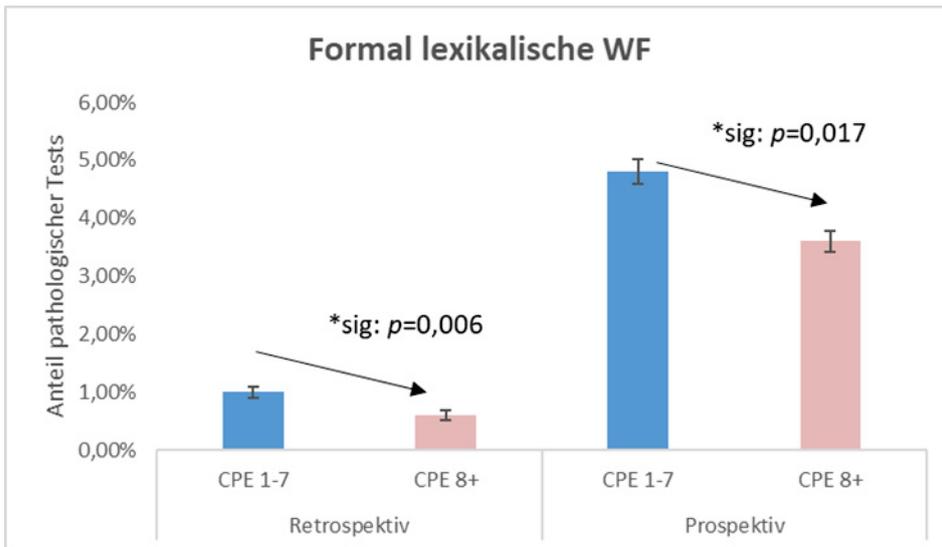


Abb. 15: Formal- Lexikalischer- Wortflüssigkeitstest
(x- Achse:Darstellung CPE-Score der cART; y- Achse: prozentualer Anteil der pathologischen Testverfahren; sig. = signifikant ($p=0,006$ und $p=0,017$))

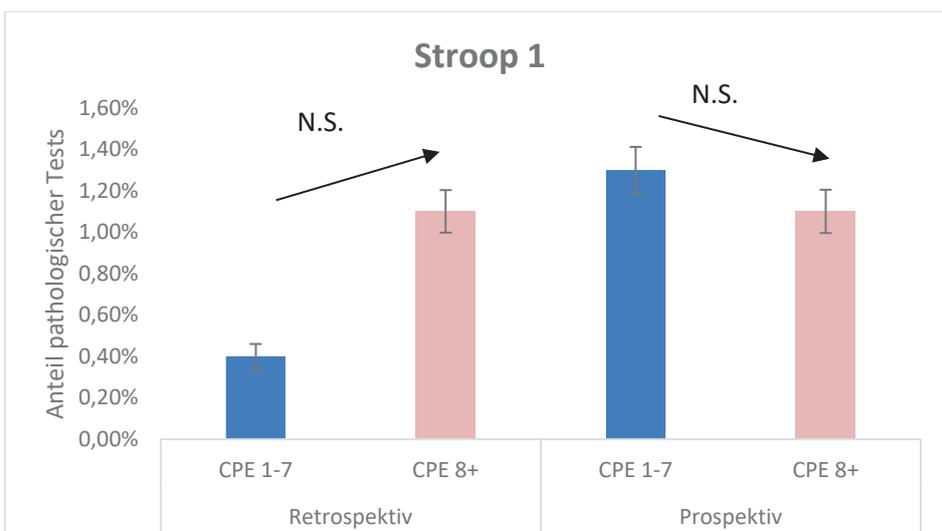


Abb.16: Stroop- Colour Test 1 (x- Achse: Darstellung CPE-Score der cART; y- Achse: prozentualer Anteil der pathologischen Testverfahren)

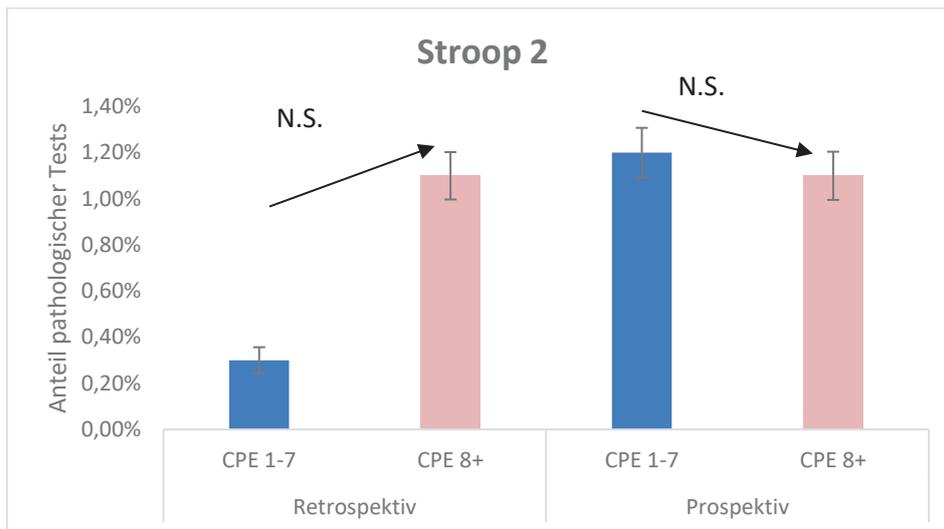


Abb.17: Stroop- Colour Test 2 (x- Achse: Darstellung CPE-Score der cART; y- Achse: prozentualer Anteil der pathologischen Testverfahren)

Retrospektiv zeigte sich bei allen Testverfahren außer bei der formallexikalischen Wortflüssigkeit (Abbildung 15) ein Anstieg pathologischer Ergebnisse bei einem CPE-Score von acht oder größer als acht, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p > 0,05$).

Bei der prospektiven Analyse zeigte sich hingegen bei allen Testverfahren ein Absinken der pathologischen Ergebnisse ab einer CPE-Score Summe von größer oder gleich acht. Diese Ergebnisse sind signifikant bei der formallexikalischen Wortflüssigkeitstestung (Abbildung 15) und dem *grooved - pegboard Test* der dominanten Hand (siehe Abbildung 10).

5.3 Auswertung pathologischer Testergebnisse der einzelnen Teilleistungen

Im Folgenden werden die retro- und prospektiven Ergebnisse in Bezug zu neuropsychologischen Funktionsdomänen dargestellt.

Tabelle 6: Darstellung der Teilleistungen mit entsprechender Testverfahren

Teilleistung	Testverfahren
Motorik	RT, CT; MRAM
Informationsverarbeitung	<i>Digit Symbol Test</i> <i>Stroop Colour Test 1 und 2</i>
Verbalfunktion	Semantisch kategorische Wortflüssigkeit Formal lexikalische Wortflüssigkeit
Exekutivfunktion	TMT 1 und TMT 2 <i>Grooved pegboard Test</i>

5.3.1 Motorik

Bei der prospektiven Auswertung der motorischen Testergebnisse, zeigte die folgende Darstellung in Abbildung 18, dass es zu einem statistisch signifikanten prozentualen Absinken der pathologischen Testergebnisse ab einem CPE-Score von acht kommt. Dies ist vergleichbar mit den Einzelergebnissen der Reaktions- und Kontraktionszeit.

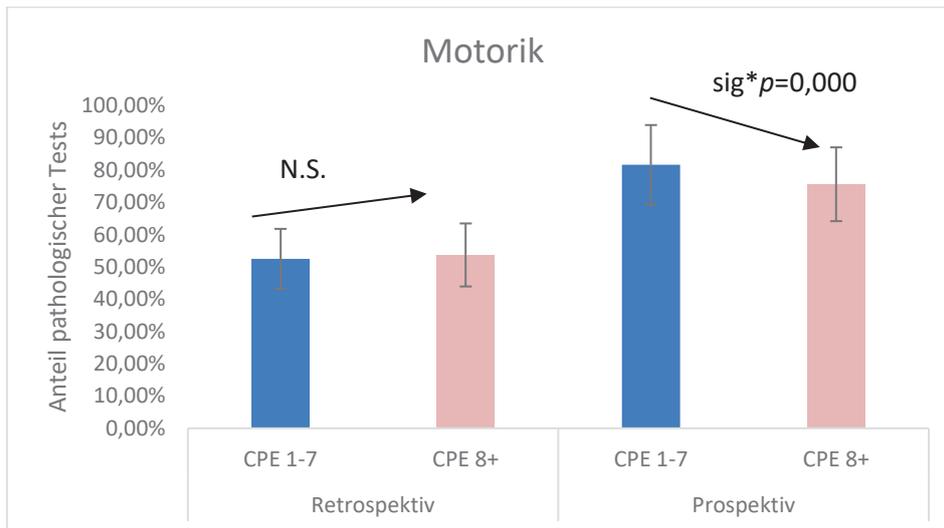


Abb.18: Darstellung der Teilleistung Motorik (x- Achse CPE-Score der cART retrospektiv und prospektiv; y- Achse: prozentualer Anteil pathologischer Tests)

5.3.2 Verbalfunktionen

In der prospektiven Analyse der Testergebnisse der Verbalfunktion zeigt sich, dargestellt in folgender Abbildung ein deutlich signifikanter Abfall der pathologischen Tests bei hohen CPE-Score Werten der cART.

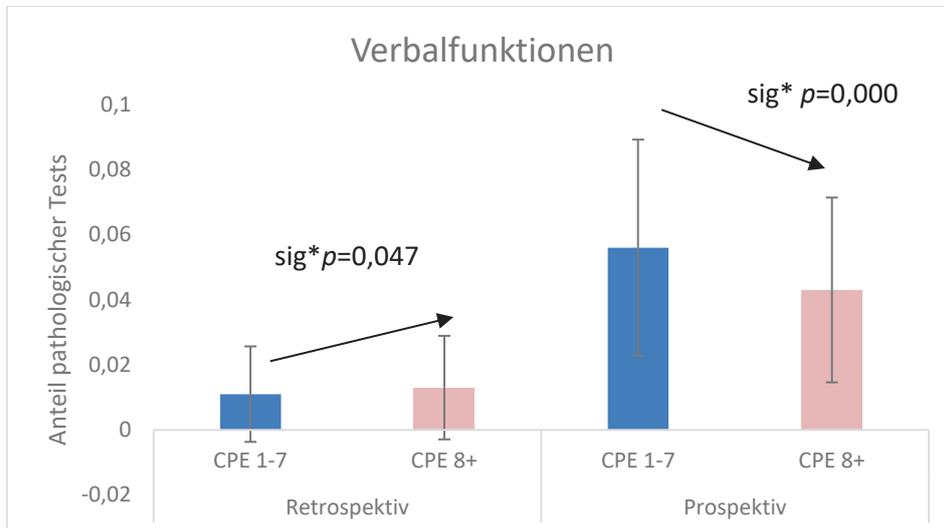


Abb.19: Darstellung der Teilleistung Verbalfunktion (x-Achse: CPE-Score der cART retrospektiv und prospektiv; y- Achse: prozentualer Anteil pathologischer Tests)

5.3.3 Exekutivfunktion

Prospektiv zeigte sich im Gegensatz zu der retrospektiven Analyse der Exekutivfunktionen eine Abnahme pathologischer Testergebnisse bei einem CPE-Score größer als acht (siehe Abbildung 19), bei einem p Wert größer als 0,05 war dieses Ergebnis jedoch nicht statistisch signifikant.

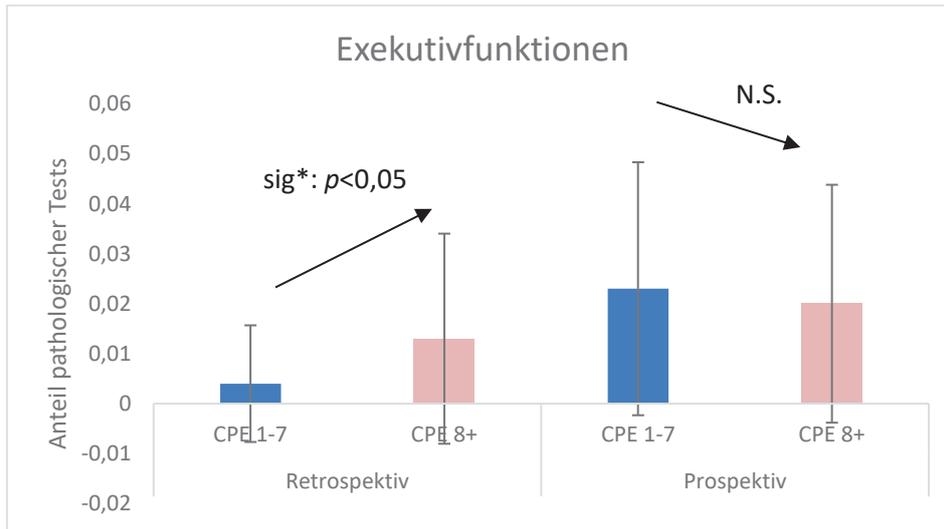


Abb.19: Darstellung der Teilleistung Exekutivfunktion (x-Achse: CPE-Score der cART retrospektiv und prospektiv; y- Achse: prozentualer Anteil pathologischer Tests)

5.3.4 Informationsverarbeitung

Bei den Ergebnissen dieser Testverfahren zeigte sich in der retro- und prospektiven Auswertung, dargestellt in Abbildung 20, ab einem CPE-Score größer als acht eine Abnahme der Anzahl pathologischer Testergebnisse.

Prospektiv betrachtet war diese Verbesserung der Leistung statistisch signifikant ($p < 0.05$).

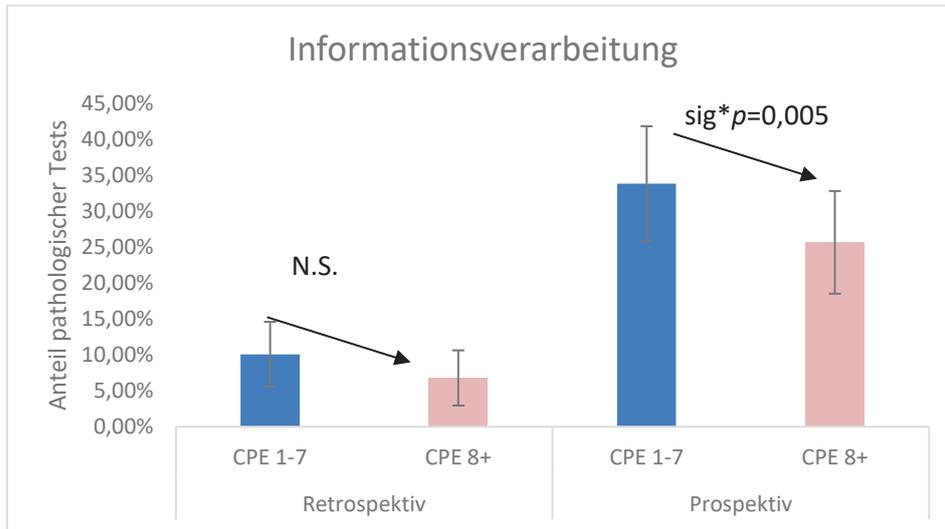


Abb. 20: Darstellung der Teilleistung Informationsverarbeitung (x- Achse: CPE-Score der cART retrospektiv und prospektiv; y- Achse: prozentualer Anteil pathologischer Tests)

5.4 Übersichtliche Darstellung der p -Werte

Tabelle 7: Zusammenfassende Darstellung der zugehörigen p -Werte der Einzelergebnisse retrospektiv und prospektiv (signifikante p -Werte blau hinterlegt)

Testverfahren	Retrospektiv	Prospektiv
RT Rechts	0,001	0,000
RT Links	0,000	0,000
CT Rechts	0,256	0,000
CT Links	0,195	0,000
Informationsverarbeitung	0,735	0,005
Exekutivfunktionen	0,018	0,426
Verbalfunktionen	0,047	0,000
Motorik	0,328	0,000
Viruslast	0,016	0,002
CD4+-Zellen	0,439	0,033
Digit Symbol	0,705	0,520
Grooved PB Dom	0,798	0,017
Grooved PB Non-Dom	0,987	0,310
TMT 1	0,914	0,384
TMT 2	0,524	0,419
Form-Lex. WF	0,006	0,017
Sem.-Kat. WF	0,443	0,157
Stroop 1	0,508	0,500
Stroop 2	0,576	0,547

6. Diskussion der Ergebnisse

Die Auswirkungen einer liquorgängigen cART, auf die neurokognitiven und motorischen Leistungen HIV-positiver Patienten, wurde bereits in mehreren Studien verschiedener Arbeitsgruppen untersucht.

Hinsichtlich eines positiven Einflusses auf neuropsychologische und motorische Leistungen sind die Ergebnisse der jeweiligen Studien uneinheitlich. So finden sich einerseits Studien von Letendre selbst, Cystique et al; Tozzi et al; Eden et al und Ellis et al, die eine verbesserte Testleistung bei höheren CPE-Scores zeigen.

Andererseits gibt es Studien wie von Marra et al., die gegenteilige Ergebnisse im Vergleich zu den oben genannten Studien zeigten. Diese gilt es im Folgenden zu diskutieren und in Bezug auf die Ergebnisse dieser Arbeit einzuordnen.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass es retro- und prospektiv zu einer signifikanten Abnahme der Reaktionszeit und prospektiv betrachtet auch zu einer Abnahme der Kontraktionszeit bei einem hohen CPE-Score (≥ 8) kommt.

Ebenfalls zeigte sich prospektiv neben der verbesserten motorischen Leistung, auch eine signifikante Verbesserung der Verbalfunktion und Informationsverarbeitung (bei CPE-Score Werte ≥ 8).

In den einzelnen neurokognitiven Testverfahren fand sich eine signifikante Verbesserung in der formallexikalischen Wortflüssigkeit und prospektiv auch in der Leistung der dominanten Hand des *Grooved pegboard* Tests. Bei den anderen neurokognitiven Testergebnissen waren die Ergebnisse zwar nicht signifikant, zeigten aber positive Tendenzen, unter liquorgängigerer cART.

Cysique et al. konnten 2009 zusätzlich zeigen, dass es auch bei Patienten mit mildereren Formen HIV-assoziiertes kognitiver Einschränkung zu einer verbesserten neurokognitiven Leistung unter Therapie mit hoher Liquorpenetrationsfähigkeit kommt (Cysique et al., 2009). In dieser UCSD CIT Studie mit 34 HIV-positiven Patienten kam es nach 24-48 Wochen zu einer Verbesserung der Leistung. Bezüglich der Teilleistungen Verbalfunktion und Informationsverarbeitung waren Ergebnisse der vorliegenden Arbeit denen von Cysique's fast vergleichbar.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Tozzi et al 2009 (Tozzi et al., 2009).

Sie untersuchten 93 Patienten mit HAND und 92 Patienten mit einem erhöhten Risiko für HAND mit verschiedenen neurokognitiven Testverfahren.

Er und seine Arbeitsgruppe stellten eine signifikante Verbesserung ($p < 0,05$) in neuropsychologischen Testbatterien bei einem hohen CPE-Score fest.

Es konnte zusätzlich eine Verbesserung der Konzentrationsleistung, der Schnelligkeit mentaler Prozesse und der mentalen Flexibilität festgestellt werden. Interessanterweise war dieser Effekt bei neurokognitiv eingeschränkten Patienten noch deutlicher.

Auch Letendre selbst postulierte in der CHARTER Studie 2008 eine bessere Wirksamkeit einer antiretroviralen Therapie mit einem hohen CPE-Score auf die Suppression der Liquorviruslast und eine damit einhergehende verbesserte neurokognitive Leistung (Letendre et al., 2008b). Zu kritisieren ist, dass in unserer Arbeit keine zusätzliche Auswertung der Liquorviruslast stattgefunden hat, was jedoch der zu geringen Anzahl an bekannter Liquorviruslast geschuldet ist. Auch wäre eine Differenzierung der Patienten in Erstvorstellung und Verlaufsuntersuchung für künftige Analysen sinnvoll.

Anhand der Charter-Studie Ergebnisse zeigte Letendre auf der CROI 2010, dass die Liquorviruslast stark durch die cART beeinflusst wird, eine höhere Liquorviruslast allein jedoch nicht mit schlechteren neuropsychologischen Testleistungen assoziiert war (Letendre et al., CROI 2010, abstract 172;).

Gleichzeitig konnten Eden et al. zeigen, dass eine nachweisbare Liquorviruslast bei Patienten ohne neuropsychologische Defizite und mit einer stabilen c-ART nicht mit dem CPE-Score korreliert (Edén et al. CROI 2010, poster 432;).

Marra et al konnten 2009 eine bessere Kontrolle der Liquorviruslast durch Medikamente mit einer hohen Liquorpenetration (CPE >2) feststellen. Jedoch zeigte sich im Gegensatz zu Cysique und Letendre ein schlechteres Abschneiden in den neuropsychologischen Testverfahren (Marra et al., 2009).

Auch in unserer Arbeit zeigt sich retrospektiv analysiert bei allen neurokognitiven Testverfahren außer in der formallexikalischen Wortflüssigkeit zunächst ein Anstieg der pathologischen Testergebnisse bei einem CPE-Score größer als sieben. Prospektiv kehrt sich dieses Ergebnis jedoch um. Diese Ergebnisse sind außer beim *grooved pegboard* Test der dominanten Hand jedoch nicht statistisch signifikant, zeigen aber die Tendenz, dass in der langfristigen prospektiven Betrachtung der hohe CPE-Score auch mit einer neurokognitiven Verbesserung einhergehen kann. Signifikant konnten wir dies bei der formallexikalischen Wortflüssigkeit zeigen, hier auch schon in der retrospektiven Analyse, also auch bereits vor Einführung der Integrasehemmer und neueren Kombinationstherapien 2007.

In der Arbeit von Marra et al. wird auch die Forderung nach einer umfassenderen Studie mit verschiedenen c-ART Kombinationen erhoben.

Einen möglichen Einfluss der Medikamentenkombinationen konnten Winston und seine Arbeitsgruppe in einer prospektiven Studie 2010 feststellen (Winston et al., 2010).

Er untersuchte die neurokognitive Leistung von Patienten mit unterschiedlicher c-ART Kombinationen.

In dieser Studie konnte er zeigen, dass es zu besseren neurokognitiven Leistungen unter EFV+TFV/FTC (CPE-Score = 7) vs. AZT+ABC+TFV/FTC (CPE-Score = 11) kommt, aber auch zu einer besseren Leistung unter EFV+TFV/FTC (CPE-Score = 7) vs. ATV/r+TFV/FTC (CPE-Score = 6) kommt. Demnach scheint neben der Liquorpenetration auch die Wahl der einzelnen Medikamente die Leistungsfähigkeit zu beeinflussen. Zu kritisieren wäre daher in unserer Arbeit, dass zunächst nur der cut-off in Bezug auf die CPE-Score Summe gelegt wurde, die Bewertung der Einzelkombinationen in einer prospektiven Analyse könnten auf unseren Ergebnissen aufbauen. Zudem sollten zukünftige Studien auch im Hinblick auf mögliche Nebenwirkungsprofile analysiert werden.

Winston et al. konnten in ihrer Studie den positiven Effekt von Medikamenten mit hohem CPE-Score auf neuropsychologische Leistungen bestätigen, der sich auch in unseren Ergebnissen widerspiegelt.

Ein weiteres Beispiel für die positiven Auswirkungen einer cART mit hohem CPE-Score ist die Studie von Ellis et al. von 2011. Bei hoher ZNS Penetrationsfähigkeit der antiretroviralen Therapie kam es ohne negative Einflüsse auf den immunologischen oder virologischen Nutzen zu bessern neurokognitiven Leistungen (Smurzynski et al., 2011) .

Letendre konnte in der „*Ontario HIV-Treatment Network Cohort study*“ 2016, weitere 417 HIV-positive Patienten bezüglich eines Zusammenhangs zwischen CPE-Score und neurokognitiver Leistung untersuchen. Ab einem CPE-Score größer sieben mit einer Dreifachkombination antiretroviraler Medikamente kam es zu einer Verbesserung der Neurokognition (Carvahalt et. al.,2016).

In unserer Arbeit konnten wir wie Letendre ab einem Wert von größer als sieben eine signifikante Abnahme pathologischer Testergebnisse in den neurokognitiven Teilleistungen Verbalfunktion und Informationsverarbeitung feststellen.

Auch Vassallos prospektive Untersuchung an 256 Patienten aus dem Jahr 2014 kommt zu ähnlichen Ergebnissen (Vassallo et al., 2014). In dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass Patienten mit klinischer Verschlechterung der Neurokognition einen niedrigen CPE-Score sowohl beim Einschluss (6,9 vs 8,1; $p= 0,005$) als auch am Ende des Follow-Ups (7,2 vs. 7,8; $P= 0,08$) haben als diejenigen mit verbesserter oder stabiler neurokognitiver Leistung. Medikamentenkombinationen mit höheren CPE-Score Werten zeigten sich in dieser Studie mit niedriger neuropsychologischer Beeinträchtigung assoziiert.

Vorherige Untersuchungen von Arendt et al. konnten bereits feststellen, dass hohe CPE-Score Werte die Plasma- und Liquorviruslast sowie die neuropsychologischen Testwerte

positiv beeinflussen (Arendt et al. CROI 2011, Paper 425).

Carvalho et al. erfassten in ihrer Untersuchung motorische Fähigkeiten durch den *Grooved Pegboard-Test* und den *Digit-Symbol-Test*. Mit Hilfe der Ergebnisse in den Tests wurde von ihnen ein zusammengefasster T-Score „*speed ability domain*“ berechnet. Dieser konnte eine Verbesserung motorischer Fähigkeiten sowie einen Rückgang neurokognitiver Defizite mit zunehmendem CPE-Score aufzeigen (Carvalho et al, 2016).

Hervorzuheben sind neben den neurokognitiven Testergebnissen, die signifikanten Ergebnisse der motorischen Testbatterie. Die retro- und prospektiv signifikante Abnahme der Reaktionszeit beider Hände, sowie prospektiv auch der Kontraktionszeit bei liquorgängigerer Therapie (CPE >7) konnte in unserer Arbeit gezeigt werden. Bereits früh konnte durch Arendt et al. und Nath et al gezeigt werden, dass HIV-positive Patienten ohne mentale Veränderungen eine Beeinträchtigung der feinmotorischen Leistung zeigen (Arendt et al 1989, Nath et al 1987).

Neben der MRAM-Messung und der Reaktionszeit ist die Kontraktionszeit der sensitivste Parameter in der Detektion zerebraler Frühveränderungen. Die prospektiv signifikante Abnahme der pathologischen Testergebnisse in der motorischen Teilleistung um 6 % bei einem CPE-Score von größer als sieben zeigt, dass die Patienten von einer liquorgängigeren Therapie profitieren können.

Mögliche Ursachen, für die in den diskutierten Studien teilweise divergierenden und teilweise ähnlichen Ergebnisse könnten in den verschiedenen Studiendesigns und der unterschiedlichen Definition von ZNS-Penetration begründet liegen. Auch Unterschiede in den Kohorten sowie die verschiedenen Einschlusskriterien könnten ursächlich für abweichende Resultate sein.

In Zukunft werden die Ergebnisse der START Studie (früher Behandlungsbeginn bei der Mehrzahl der Patienten), der zunehmende Einsatz der schnell wirksamen Integrasehemmer und die Komorbiditäten und Cofaktoren sowie neue Therapieansätze die Bedeutung des Letendre Scores auf den Prüfstand stellen (INSIGHT START Study Group et al., 2015).

7. Zusammenfassung, kritische Reflektion und abschließende Überprüfung der Arbeitshypothesen

Zusammenfassend konnte im prospektiven Teil dieser Arbeit gezeigt werden, dass mit einem CPE-Score größer oder gleich sieben eine Verbesserung der motorischen Leistung und einzelner neurokognitiver Leistungen einhergeht.

Die Gegenüberstellung der retrospektiv und prospektiv ausgewerteten Daten orientiert sich an der Einführung der Integrasehemmer 2007 und der modifizierten cART. Einerseits lassen sich so die prospektiven Ergebnisse bezüglich eines Langzeitverlaufes besser bewerten, andererseits kann ein Patient über die Jahre mehrere Fälle generieren und ist demnach Bestandteil des retrospektiven und prospektiven Datenpools, was berücksichtigt werden muss.

Prüft man nun abschließend die initial aufgestellten Arbeitshypothesen konnten in dieser Arbeit folgende Hypothesen bekräftigt werden:

1. Ein hoher CPE-Score antiretroviraler kombinierter Therapie korreliert mit besseren motorischen Leistungen und vereinzelt auch besseren neurokognitiven Testergebnissen.
2. Der CPE-Score ist eine valide Größe hinsichtlich der Verbesserung motorischer und neurokognitiver Leistungen HIV-positiver Patienten.
3. Der CPE-Score sollte in die Therapieplanung- und Optimierung HIV-positiver Patienten integriert werden.

Abschließend lässt sich sagen, dass ein hoher CPE-Score der cART, bei neurokognitiven Defiziten und Vorstufen der HIV-assoziierten Demenz therapeutisch eingesetzt werden sollte.

Diese Zusammenhänge sollten in Zukunft in weiteren randomisierten prospektiven Studien evaluiert werden.

8. Literaturverzeichnis

- Ances, B., Ellis, R., 2007. Dementia and Neurocognitive Disorders Due to HIV-1 Infection. *Semin. Neurol.* 27, 086–092.
- Antinori, A., Arendt, G., Becker, J.T., Brew, B.J., Byrd, D.A., Cherner, M., Clifford, D.B., Cinque, P., Epstein, L.G., Goodkin, K., Gisslen, M., Grant, I., Heaton, R.K., Joseph, J., Marder, K., Marra, C.M., McArthur, J.C., Nunn, M., Price, R.W., Pulliam, L., Robertson, K.R., Sacktor, N., Valcour, V., Wojna, V.E., 2007. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 69, 1789–1799.
- Arendt, G., 2005. Neurologische Manifestationen der HIV-Infektion in der Ära der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART). *Fortschritte Neurol. · Psychiatr.* 73, 577–586.
- Arendt, G., Hefter, H., Elsing, C., Neuen-Jakob, E., Strohmeyer, G., Freund, H.J., 1989. [New electrophysiological findings on the incidence of brain involvement in clinically and neurologically asymptomatic HIV infections]. *EEG EMG Z. Elektroenzephalogr. Elektromyogr. Verwandte Geb.* 20, 280–287.
- Arendt, G., Hefter, H., Elsing, C., Strohmeyer, G., Freund, H.-J., 1990. Motor dysfunction in HIV-infected patients without clinically detectable central-nervous deficit. *J. Neurol.* 237, 362–368.
- Arendt, G., Hefter, H., Hilperath, F., von Giesen, H.-J., Strohmeyer, G., Freund, H.-J., 1994a. Motor analysis predicts progression in HIV-associated brain disease. *J. Neurol. Sci.* 123, 180–185.
- Arendt, G., Nolting, T., Frisch, C., Husstedt, I.-W., Gregor, N., Koutsilieri, E., Maschke, M., Angerer, A., Obermann, M., Neuen-Jacob, E., Adams, O., Loeffert, S., Riederer, P., ter Meulen, V., Sopper, S., 2007. Intrathecal viral replication and cerebral deficits in different stages of human immunodeficiency virus disease. *J. Neurovirol.* 13, 225–232.

Arendt et al.; 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI),
27 February -3 March 2011, Boston; (Poster #425)

Ayouba, A., Akoua-Koffi, C., Calvignac-Spencer, S., Esteban, A., Locatelli, S., Li, H., Li, Y., Hahn, B.H., Delaporte, E., Leendertz, F.H., Peeters, M., 2013. Evidence for continuing cross-species transmission of SIVsmm to humans: characterization of a new HIV-2 lineage in rural Côte d'Ivoire. *AIDS* 27, 2488–2491.

Bäumler, G. 1985 „Farb-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J.R.Stroop. Göttingen: Hogrefe;

Banks, W.A., Robinson, S.M., Wolf, K.M., Bess, J.W., Arthur, L.O., 2004. Binding, internalization, and membrane incorporation of human immunodeficiency virus-1 at the blood–brain barrier is differentially regulated. *Neuroscience* 128, 143–153.

Barre-Sinoussi, F., Chermann, J., Rey, F., Nugeyre, M., Chamaret, S., Gruest, J., Dautquet, C., Axler-Blin, C., Vezinet-Brun, F., Rouzioux, C., Rozenbaum, W., Montagnier, L., 1983. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 220, 868–871.

Berger, J., R., 2004. The blood brain barrier in HIV infection. *Front. Biosci.* 9, 2680.

Bomsel, M., 1997. Transcytosis of infectious human immunodeficiency virus across a tight human epithelial cell line barrier. *Nat. Med.* 3, 42–47.

Brinkman, K., Smeitink, J.A., Romijn, J.A., Reiss, P., 1999. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *The Lancet* 354, 1112–1115.

Brodthorn, H.R., Kamps, B.S., Gute, P., Knupp, B., Staszewski, S., Helm, E.B., 1997. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS Lond. Engl.* 11, 1731–1738.

Budka, H., 1991. Neuropathology of Human Immunodeficiency Virus Infection. *Brain Pathol.* 1, 163–175.

- Cameron, D.W., Heath-Chiozzi, M., Danner, S., Cohen, C., Kravcik, S., Maurath, C., Sun, E., Henry, D., Rode, R., Potthoff, A., Leonard, J., 1998. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet Lond. Engl.* 351, 543–549.
- Carvahalt et. al, *J Neurovirol.* 2016 Jun;22(3):Epub 2015 Nov 16.; Central nervous system penetration effectiveness of antiretroviral drugs and neuropsychological impairment in the Ontario HIV Treatment Network Cohort Study Centre for Brain Health in HIV/AIDS, *Affiliations expand*; 349-57
- Centers for Disease Control (CDC), 1982a. Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS)--United States. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 31, 507–508, 513–514.
- Centers for Disease Control (CDC), 1982b. Possible transfusion-associated acquired immune deficiency syndrome (AIDS) - California. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 31, 652–654.
- Clavel, F., Mansinho, K., Chamaret, S., Guetard, D., Favier, V., Nina, J., Santos-Ferreira, M.-O., Champalimaud, J.-L., Montagnier, L., 1987. Human Immunodeficiency Virus Type 2 Infection Associated with AIDS in West Africa. *N. Engl. J. Med.* 316, 1180–1185.
- Curran, J.W., Lawrence, D.N., Jaffe, H., Kaplan, J.E., Zyla, L.D., Chamberland, M., Weinstein, R., Lui, K.-J., Schonberger, L.B., Spira, T.J., Alexander, W.J., Swinger, G., Ammann, A., Solomon, S., Auerbach, D., Mildvan, D., Stoneburner, R., Jason, J.M., Haverkos, H.W., Evatt, B.L., 1984. Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) Associated with Transfusions. *N. Engl. J. Med.* 310, 69–75.
- Cysique, L.A., Vaida, F., Letendre, S., Gibson, S., Cherner, M., Woods, S.P., McCutchan, J.A., Heaton, R.K., Ellis, R.J., 2009. Dynamics of cognitive change in impaired HIV-positive patients initiating antiretroviral therapy. *Neurology* 73, 342–348.
- Davis, L.E., Hjelle, B.L., Miller, V.E., Palmer, D.L., Llewellyn, A.L., Merlin, T.L., Young, S.A., Mills, R.G., Wachsman, W., Wiley, C.A., 1992. Early viral brain invasion in iatrogenic human immunodeficiency virus infection. *Neurology* 42, 1736–1736.

Dore, G.J., McDonald, A., Li, Y., Kaldor, J.M., Brew, B.J., 2003. Marked improvement in survival following AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy: *AIDS* 17, 1539–1545.

Edén et al.; 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), 16–19 February 2010, San Francisco, California (abstract 432).

Eggers, C., Hertogs, K., Stürenburg, H.-J., van Lunzen, J., Stellbrink, H.-J., 2003. Delayed central nervous system virus suppression during highly active antiretroviral therapy is associated with HIV encephalopathy, but not with viral drug resistance or poor central nervous system drug penetration: *AIDS* 17, 1897–1906.

Ellis, R.J., Gamst, A.C., Capparelli, E., Spector, S.A., Hsia, K., Wolfson, T., Abramson, I., Grant, I., McCutchan, J.A., 2000. Cerebrospinal fluid HIV-RNA originates from both local CNS and systemic sources. *Neurology* 54, 927–936.

Eugenin, E.A., Clements, J.E., Zink, M.C., Berman, J.W., 2011. Human Immunodeficiency Virus Infection of Human Astrocytes Disrupts Blood-Brain Barrier Integrity by a Gap Junction-Dependent Mechanism. *J. Neurosci.* 31, 9456–9465.

for the CHARTER and HNRC Groups, Heaton, R.K., Franklin, D.R., Ellis, R.J., McCutchan, J.A., Letendre, S.L., LeBlanc, S., Corkran, S.H., Duarte, N.A., Clifford, D.B., Woods, S.P., Collier, A.C., Marra, C.M., Morgello, S., Mindt, M.R., Taylor, M.J., Marcotte, T.D., Atkinson, J.H., Wolfson, T., Gelman, B.B., McArthur, J.C., Simpson, D.M., Abramson, I., Gamst, A., Fennema-Notestine, C., Jernigan, T.L., Wong, J., Grant, I., 2011. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *J. Neurovirol.* 17, 3–16.

Gallo, R., Sarin, P., Gelmann, E., Robert-Guroff, M., Richardson, E., Kalyanaraman, V., Mann, D., Sidhu, G., Stahl, R., Zolla-Pazner, S., Leibowitch, J., Popovic, M., 1983. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 220, 865–867.

García, G Niebla, J Romeu, C Vidal, M Plana, M Ortega, L Ruiz, T Gallart, B Clotet, J M

- Miró, T Pumarola, J M Gatell, Cerebrospinal fluid HIV-1 RNA levels in asymptomatic patients with early stage chronic HIV-1 infection: support for the hypothesis of local virus replication; *AIDS* 1999 Aug 20;13(12):1491-6.
- González-Scarano, F., Martín-García, J., 2005. The neuropathogenesis of AIDS. *Nat. Rev. Immunol.* 5, 69–81.
- Gottlieb, M.S., 2006. Pneumocystis Pneumonia—Los Angeles. *Am. J. Public Health* 96, 980–981.
- Gottlieb, M.S., Schroff, R., Schanker, H.M., Weisman, J.D., Fan, P.T., Wolf, R.A., Saxon, A., 1981. *Pneumocystis carinii* Pneumonia and Mucosal Candidiasis in Previously Healthy Homosexual Men: Evidence of a New Acquired Cellular Immunodeficiency. *N. Engl. J. Med.* 305, 1425–1431.
- Gray, F., Chrétien, F., Vallat-Decouvelaere, A.V., Scaravilli, F., 2003. The Changing Pattern of HIV Neuropathology in the HAART Era. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 62, 429–440.
- Gray, F., Scaravilli, F., Everall, I., Chretien, F., An, S., Boche, D., Adle-Biassette, H., Wingertsmann, L., Durigon, M., Hurtrel, B., Chiodi, F., Belli, J., Lantos, P., 1996. Neuropathology of Early HIV-1 Infection. *Brain Pathol.* 6, 1–12.
- Hahn, B.H., 2000. AIDS as a Zoonosis: Scientific and Public Health Implications. *Science* 287, 607–614.
- Harrington, M., Carpenter, C.C., 2000. Hit HIV-1 hard, but only when necessary. *The Lancet* 355, 2147–2152.
- Harrington, P.R., Haas, D.W., Ritola, K., Swanstrom, R., 2005. Compartmentalized Human Immunodeficiency Virus Type 1 Present in Cerebrospinal Fluid Is Produced by Short-Lived Cells. *J. Virol.* 79, 7959–7966. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.13.7959-7966.2005>
- Hawkins, B.T., Davis, T.P., 2005. The Blood-Brain Barrier/Neurovascular Unit in Health and Disease. *Pharmacol. Rev.* 57, 173–185.

- Hefter, H., Arendt, G., Stremmel, W., Freund, H.J., 1993. Motor impairment in Wilson's disease, I: Slowness of voluntary limb movements. *Acta Neurol. Scand.* 87, 133–147.
- Hemelaar, J., 2012. The origin and diversity of the HIV-1 pandemic. *Trends Mol. Med.* 18, 182–192.
- Herold, Gerd und Mitarbeiter, *Innere Medizin 2022*, Seite 894; Seite 895- 896; Seite 901
- Hersh, B.P., Rajendran, P.R., Battinelli, D., 2001. Parkinsonism as the presenting manifestation of HIV infection: Improvement on HAART. *Neurology* 56, 278–279.
- HIVBuch, 2020, Medizin Fokus Verlag; Prof. Dr. med. Christian Hoffmann; Seite 24-27; Seite 58-59;
- HIVBuch, 2014/2015, Medizin Fokus Verlag; Prof. Dr. med. Christian Hoffmann; Seite 42-43.
- HIV and more, Ausgabe 1/2010; PD Dr. med. Nils von Hentig, MD: Pharmakologie der HAART im zentralen Nervensystem
- Hillis, D.M., 2000. AIDS: Origins of HIV. *Science* 288, 1757–1759.
- Ho, D.D., 1995. Time to Hit HIV, Early and Hard. *N. Engl. J. Med.* 333, 450–451.
- INSIGHT START Study Group, Lundgren, J.D., Babiker, A.G., Gordin, F., Emery, S., Grund, B., Sharma, S., Avihingsanon, A., Cooper, D.A., Fätkenheuer, G., Llibre, J.M., Molina, J.-M., Munderi, P., Schechter, M., Wood, R., Klingman, K.L., Collins, S., Lane, H.C., Phillips, A.N., Neaton, J.D., 2015. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N. Engl. J. Med.* 373, 795–807.
- Karow, Thomas, *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie 2015*
Verlag: Ruth-Lang –Roth; Auflage 24; Seite 827-832; Seite 829

- Kaufmann, G.R., Elzi, L., Weber, R., Furrer, H., Giulieri, S., Vernazza, P., Bernasconi, E., Hirschel, B., Battegay, M., 2011. Interruptions of cART limits CD4 T-cell recovery and increases the risk for opportunistic complications and death: *AIDS* 25, 441–451.
- Keele, B.F., 2006. Chimpanzee Reservoirs of Pandemic and Nonpandemic HIV-1. *Science* 313, 523–526.
- Kirk, O., Mocroft, A., Katzenstein, T.L., Lazzarin, A., Antunes, F., Francioli, P., Brettle, R.P., Parkin, J.M., Gonzales-Lahoz, J., Lundgren, J.D., 1998. Changes in use of antiretroviral therapy in regions of Europe over time. EuroSIDA Study Group. *AIDS Lond. Engl.* 12, 2031–2039.
- Koenig, S., Gendelman, H., Orenstein, J., Dal Canto, M., Pezeshkpour, G., Yungbluth, M., Janotta, F., Aksamit, A., Martin, M., Fauci, A., 1986. Detection of AIDS virus in macrophages in brain tissue from AIDS patients with encephalopathy. *Science* 233, 1089–1093.
- Lancet, 1996 *Lancet Lond. Engl.* 348, 283–291; Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. Delta Coordinating Committee, 1996.
- Lancet, 2000 Jul 22;356(9226):291-6. A.Mocroft et al.; AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study;
- Letendre, S., Marquie-Beck, J., Capparelli, E., Best, B., Clifford, D., Collier, A.C., Gelman, B.B., McArthur, J.C., McCutchan, J.A., Morgello, S., Simpson, D., Grant, I., Ellis, R.J., CHARTER Group, 2008a. Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch. Neurol.* 65, 65–70.
- Letendre, S., Marquie-Beck, J., Capparelli, E., Best, B., Clifford, D., Collier, A.C., Gelman, B.B., McArthur, J.C., McCutchan, J.A., Morgello, S., Simpson, D., Grant, I., Ellis, R.J., CHARTER Group, 2008b. Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch. Neurol.* 65, 65–70.

- Letendre S, FitzSimons C, Ellis R, et al. Correlates of CSF viral loads in 1221 volunteers of the CHARTER cohort. [Abstract 172.] 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) February 16-19, 2010; San Francisco, CA
- Lipton, S.A., 1991. HIV-Related Neurotoxicity. *Brain Pathol.* 1, 193–199.
- Louboutin, J.-P., Strayer, D.S., 2012. Blood-Brain Barrier Abnormalities Caused by HIV-1 gp120: Mechanistic and Therapeutic Implications. *Sci. World J.* 2012, 1–15.
- Marra, C.M., Zhao, Y., Clifford, D.B., Letendre, S., Evans, S., Henry, K., Ellis, R.J., Rodriguez, B., Coombs, R.W., Schifitto, G., McArthur, J.C., Robertson, K., 2009. Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV-RNA and neurocognitive performance: *AIDS* 23, 1359–1366.
- Marshall, D.W., Brey, R.L., Butzin, C.A., Lucey, D.R., Abbadessa, S.M., Boswell, R.N., 1991. CSF changes in a longitudinal study of 124 neurologically normal HIV-1-infected U.S. Air Force personnel. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 4, 777–781.
- Marx, J., 1982. New disease baffles medical community. *Science* 217, 618–621.
- Masur, H., Michelis, M.A., Greene, J.B., Onorato, I., Stouwe, R.A., Holzman, R.S., Wormser, G., Brettman, L., Lange, M., Murray, H.W., Cunningham-Rundles, S., 1981. An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N. Engl. J. Med.* 305, 1431–1438.
- Mildvan, D., 1982. Opportunistic Infections and Immune Deficiency in Homosexual Men. *Ann. Intern. Med.* 96, 700.
- Miller, F., Afonso, P.V., Gessain, A., Ceccaldi, P.-E., 2012. Blood-brain barrier and retroviral infections. *Virulence* 3, 222–229.
- Moore, J.P., Trkola, A., Dragic, T., 1997. Co-receptors for HIV-1 entry. *Curr. Opin. Immunol.* 9, 551–562.

Nottet, H.S., Persidsky, Y., Sasseville, V.G., Nukuna, A.N., Bock, P., Zhai, Q.H., Sharer, L.R., McComb, R.D., Swindells, S., Soderland, C., Gendelman, H.E., 1996. Mechanisms for the transendothelial migration of HIV-1-infected monocytes into brain. *J. Immunol. Baltim. Md* 156, 1284–1295.

Ohtsuki, New aspects of the blood-brain barrier transporters; its physiological roles in the central nervous system. In: *Biol Pharm Bull.* 27, 2004, S. 1489-1496 2004 Oct;27(10)

Patow, C.A., Steis, R., Longo, D.L., Reichert, C.M., Findlay, P.A., Potter, D., Masur, H., Lane, H.C., Fauci, A.S., Macher, A.M., 1984. Kaposi's Sarcoma of the Head and Neck in the Acquired Immune Deficiency Syndrome. *Otolaryngol. Neck Surg.* 92, 255–260.

Petito, C.K., Cash, K.S., 1992. Blood-brain barrier abnormalities in acquired immunodeficiency syndrome: Immunohistochemical localization of serum proteins in postmortem brain. *Ann. Neurol.* 32, 658–666.

Plantier, J.-C., Leoz, M., Dickerson, J.E., De Oliveira, F., Cordonnier, F., Lemée, V., Damond, F., Robertson, D.L., Simon, F., 2009. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nat. Med.* 15, 871–872.

Price, T.O., Ercal, N., Nakaoke, R., Banks, W.A., 2005. HIV-1 viral proteins gp120 and Tat induce oxidative stress in brain endothelial cells. *Brain Res.* 1045, 57–63.

Pu, H., Tian, J., Flora, G., Woo Lee, Y., Nath, A., Hennig, B., Toborek, M., 2003. HIV-1 tat protein upregulates inflammatory mediators and induces monocyte invasion into the brain. *Mol. Cell. Neurosci.* 24, 224–237.

Robert Koch Institut, Epidemiologisches Bulletin 47/2021 vom 25.11.2021

Sitzer und Steinmetz; Neurologie, Elsevier Verlag, 2.Auflage

Sacktor, N.C., Bacellar, H., Hoover, D.R., Nance-Sproson, T.E., Selnes, O.A., Miller, E.N., Dal Pan, G.J., Kleeberger, C., Brown, A., Saah, A., McArthur, J.C., 1996.

Psychomotor slowing in HIV infection: a predictor of dementia, AIDS and death. *J. Neurovirol.* 2, 404–410.

Sharp, P.M., Hahn, B.H., 2011. Origins of HIV and the AIDS Pandemic. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 1, a006841–a006841.

Smurzynski, M., Wu, K., Letendre, S., Robertson, K., Bosch, R.J., Clifford, D.B., Evans, S., Collier, A.C., Taylor, M., Ellis, R., 2011. Effects of central nervous system antiretroviral penetration on cognitive functioning in the ALLRT cohort: *AIDS* 25, 357–365.

Snider et al; (1983) 'Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients. ', *Annals of neurology*, 14, pp. 403–418.

Takahashi, K., Wesselingh, S.L., Griffin, D.E., McArthur, J.C., Johnson, R.T., Glass, J.D., 1996. Localization of HIV-1 in human brain using polymerase chain reaction/in situ hybridization and immunocytochemistry. *Ann. Neurol.* 39, 705–711.

Tozzi, V., Balestra, P., Salvatori, M.F., Vlassi, C., Liuzzi, G., Giancola, M.L., Giulianelli, M., Narciso, P., Antinori, A., 2009. Changes in cognition during antiretroviral therapy: comparison of 2 different ranking systems to measure antiretroviral drug efficacy on HIV-associated neurocognitive disorders. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 1999 52, 56–63.

UNAIDS, UNAIDS data 2021

URL:https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC3032_AIDS_Data_book_2021_En.pdf; Seite 4-5; Seite 6 (abgerufen am 10.03.2022)

UNAIDS, UNAIDS fact sheet 2021;

URL:<https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet> (abgerufen am 10.03.2022)

UNAIDS, UNAIDS Global AIDS update 2021

https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2021-global-aids-update_en.pdf

URL:https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2021-global-aids-update_en.pdf (abgerufen am 10.03.2022); Seite 12, Seite 14

UNAIDS, UNAIDS AIDS Targets 2025

URL:<https://aidstargets2025.unaids.org/#section-targets>

URL:https://www.unaids.org/sites/default/files/2025-AIDS-Targets_en.pdf

Seite 11-12 (abgerufen am 10.03.2022)

Vassallo, M., Durant, J., Biscay, V., Lebrun-Frenay, C., Dunais, B., Laffon, M., Harvey-Langton, A., Cottalorda, J., Ticchioni, M., Carsenti, H., Pradier, C., Dellamonica, P., 2014. Can high central nervous system penetrating antiretroviral regimens protect against the onset of HIV-associated neurocognitive disorders: *AIDS* 28, 493–501.

Vazeux, R., 1991. AIDS Encephalopathy and Tropism of HIV for Brain Monocytes/Macrophages and Microglial Cells. *Pathobiology* 59, 214–218.

von Giesen, H.-J., Köller, H., Hefter, H., Arendt, G., 2002. Central and peripheral nervous system functions are independently disturbed in HIV-1 infected patients. *J. Neurol.* 249, 754–758.

Wertheim, J.O., Worobey, M., 2009. Dating the Age of the SIV Lineages That Gave Rise to HIV-1 and HIV-2. *PLoS Comput. Biol.* 5, e1000377.

Winston, A., Duncombe, C., Li, P.C.K., Gill, J.M., Kerr, S.J., Puls, R., Petoumenos, K., Taylor-Robinson, S.D., Emery, S., Cooper, D.A., 2010. Does Choice of Combination Antiretroviral Therapy (cART) Alter Changes in Cerebral Function Testing after 48 Weeks in Treatment-Naive, HIV-1-Infected Individuals Commencing cART? A Randomized, Controlled Study. *Clin. Infect. Dis.* 50, 920–929.

Wu, D.T., Woodman, S.E., Weiss, J.M., McManus, C.M., D'Aversa, T.G., Hesselgesser, J., Major, E.O., Nath, A., Berman, J.W., 2000. Mechanisms of leukocyte trafficking into the CNS. *J. Neurovirol.* 6 Suppl 1, S82-85.

Yarchoan, R., Weinhold, KentJ., Lyerly, H.K., Gelmann, E., Blum, RobertM., Shearer, GeneM., Mitsuya, H., Collins, JerryM., Myers, CharlesE., Klecker, RaymondW., Markham, PhillipD., Durack, DavidT., Lehrman, S.N., Barry, DavidW., Fischl, MargaretA., Gallo, RobertC., Bolognesi, DaniP., Broder, S., 1986. Administration of

3'-Azido-3'-Deoxythymidine, an inhibitor of Replication, to patients with AIDS or AIDS-related Complex. *The Lancet* 327, 575–580.

Yusim, K., Peeters, M., Pybus, O.G., Bhattacharya, T., Delaporte, E., Mulanga, C., Muldoon, M., Theiler, J., Korber, B., 2001. Using human immunodeficiency virus type 1 sequences to infer historical features of the acquired immune deficiency syndrome epidemic and human immunodeficiency virus evolution. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 356, 855–866.

Zhu, T., Korber, B.T., Nahmias, A.J., Hooper, E., Sharp, P.M., Ho, D.D., 1998. An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. *Nature* 391, 594–597.

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:

Das HIV-Buch,2011; Medizin Fokus Verlag, Priv. Doz. Dr. med. Christian Hoffmann und Professor Dr. med. Jürgen Rockstroh, HIV und seine Gene (Abbildungsgenehmigung erhalten)

Abbildung 2:

Das HIV-Buch,2021; Seite 24: Medizin Fokus Verlag, Priv. Doz. Dr. med. Christian Hoffmann und Professor Dr. med. Jürgen Rockstroh, Lebenszyklus von HIV (Abbildungsgenehmigung erhalten)

Abbildung 3:

Abb. 3 Revidierter CNS-Penetrationsindex (CPE). (Grafik: Lentendre et al. HIV Neurobehavioral Research Center, University of California, San Diego, 2010.)

10. Danksagung

Mein Dank für die Erstellung dieser Arbeit gilt in erster Linie Frau Prof. Arendt und der Studie, die sie seit Jahren an der Universitätsklinik Düsseldorf durchgeführt hat.

Durch sie fachlich sowie menschlich beraten konnte diese Dissertation entstehen.

Auch danke ich meiner Familie für die Unterstützung während der Fertigstellung dieser Arbeit.